2018 • Vol. 70 • *(Numero Speciale 2)*

Reumatismo

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



55° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER

SIR
Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

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

2018 • Vol. 70 • N. 4 (*Numero Speciale 2*)

© Copyright 2018 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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)

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®.
Riprodotto 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)

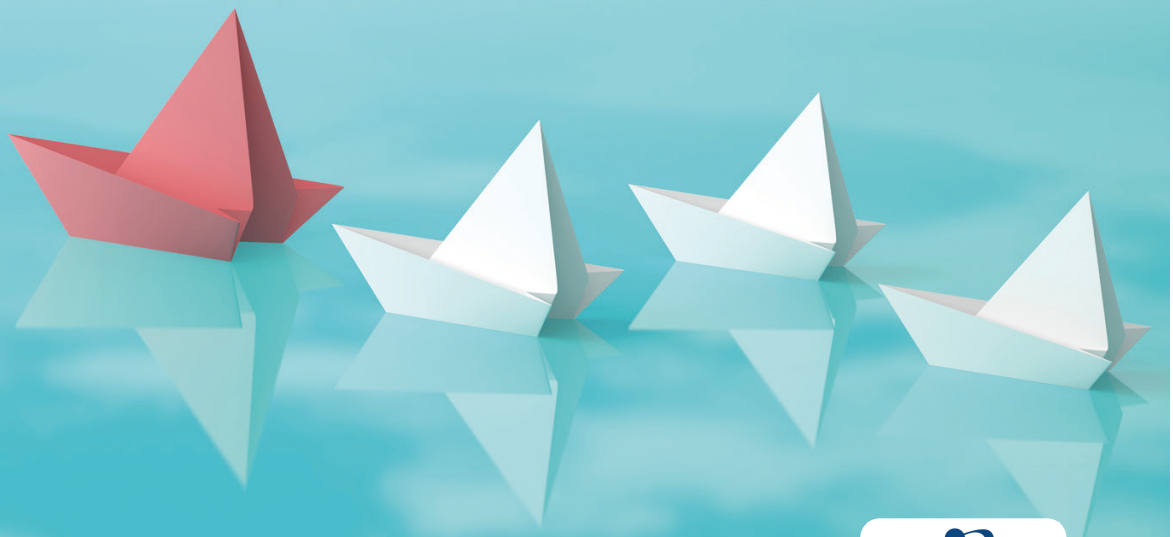
Comitato Scientifico

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

55° Congresso Nazionale

della Società Italiana di Reumatologia

21/24 Novembre 2018 - Rimini



SIR Società Italiana di Reumatologia

INDICE

MERCOLEDÌ 21 NOVEMBRE 2018

Il ruolo del trattamento con inibitori interleukina1 nelle malattie reumatiche immunomediate
M. Galeazzi 3

GIOVEDÌ 22 NOVEMBRE 2018

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

La patologia endotelio-vascolare nel LES: overview e recenti acquisizioni
M. Taraborelli 6

I PROs applicati al lupus: la qualità di vita
C. Tani, E. Elefante, L. Carli, C. Castagnaro, U. Peta, M. Mosca 9

Comunicazioni

Immunosuppressant discontinuation and risk of subsequent flare in patients with systemic lupus erythematosus: incidence and predictors
M. Zen, F. Saccon, M. Larosa, M. Gatto, F. Benvenuti, L. Iaccarino, A. Doria 13

Prognostic role of tubulo-interstitial infiltrate in patient affected by lupus nephritis
V.A. Pacucci, F.R. Spinelli, K. Gannakakis, S. Truglia, F. Ceccarelli, F. Morello, C. Garufi, S. Colafrancesco, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti 14

Attivazione della via del complemento e sindrome da anticorpi antifosfolipidi: valutazione dell'espressione del prodotto di attivazione complementare C4d sulla superficie di piastrine da sangue periferico
M. Gerosa, P.A. Lonati, M. Scavone, M.O. Borghi, G.M. Podda, E.A. Femia, W. Barcellini, M. Cattaneo, P.L. Meroni 16

Aumento dei livelli di eriptosi in eritrociti trattati con anticorpi purificati da pazienti affetti da sindrome di anticorpi anti-fosfolipidi (APS) primaria: possibile ruolo dell'eriptosi nella patogenesi dell'APS
M. Vomero, T. Colasanti, C. Barbati, F. Ceccarelli, A. Finucci, C. Pensa, F.R. Spinelli, C. Perricone, L. Novelli, M. Speziali, A.I. Celia, L. Massaro, S. Truglia, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri 18

ARTRITE REUMATOIDE, PATOGENESI E BIOMARKERS

Il ruolo del fattore reumatoide oggi
A. Manzo 21

Epigenetica ed artrite reumatoide
S. Alivernini, B. Tolusso, G. Ferraccioli, E. Gremese 23

Il microbioma e l'artrite reumatoide
F. Ciccia 28

Comunicazioni

Le piastrine contribuiscono al danno articolare nell'artrite reumatoide mediante l'incremento della produzione di MMP-2
G. Cafaro, E. Petito, E. Falcinelli, S. Momi, O. Bistoni, E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, P. Gresele, R. Gerli 29

IKZF1 (Ikaros) e IKZF3 (Aiolos) sono espressi nella membrana sinoviale dei pazienti con artrite reumatoide (AR) precoce e sono associati con la presenza di aggregati linfoidi
M. Congia, F. Rivellese, D. Mauro, M. Bombardieri, M. Lewis, A. Cauli, C. Pitzalis 30

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

Gotta, iperuricemia e comorbidità
L. Punzi 33

Update of EULAR recommendations for management of hand OA
M. Kloppenburg 35

Terapia innovativa nell'artrosi e update dei farmaci intra-articolari
R. Ramonda, M. Filicetti 36

Comunicazioni

Effetto della combinazione di bactericidal/permeability-increasing protein e acido ialuronico sull'infiammazione indotta da microcristalli patogeni *in vivo*
A. Scanu, R. Luisetto, P. Galozzi, R. Ramonda, F. Oliviero, L. Punzi 40

Ruolo dei recettori dell'immunità innata nel processo di fagocitosi indotto da cristalli patogeni
C. Baggio, P. Sfriso, F. Mastrotto, A. Scanu, P. Galozzi, R. Ramonda, L. Punzi, F. Oliviero 42

COMUNICAZIONI ORALI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Different risk profiles for development of damage in early diagnosed SLE: results from the italian multicenter early lupus project inception cohort
M. Piga, G.D. Sebastiani, I. Prevete, F. Iannone, L. Coladonato, M. Govoni, A. Bortoluzzi, M. Mosca, C. Tani, A. Doria, L. Iaccarino, A. Tincani, M. Fredi, F. Conti, F.R. Spinelli, M. Galeazzi, F. Bellisai, A. Zanetti, G. Carrara, C.A. Scirè, A. Mathieu 44

Clinical outcomes and response to anti-thrombotic treatment among patients with concomitant lupus nephritis and thrombotic microangiopathy: a multicenter cohort study
S. Sciascia, J. Yazdany, M. Cuadrado, M. Massimo, I. Aggarwal, R. Rossi, R. Fenoglio, D. Roccatello 46

KLRG1 expression is reduced on NK cells and T lymphocytes from sle patients, and inversely correlates with disease activity and clinical features
L. Novelli, C. Barbati, F. Ceccarelli, M. Vomero, C. Perricone, F. Morello, C. Garufi, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti 47

Interferon stimulated gene 15 conferisce resistenza alla deplezione delle cellule T regolatorie indotta da interferon alfa in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico
F.R. Spinelli, I. Pacella, S. Piconese, F. Ceccarelli, F. Miranda, C. Alessandri, V. Barnaba, G. Valesini, F. Conti 49

Lupus Italian Registry: studio osservazionale prospettico multicentrico italiano farmaco-epidemiologico su farmaci immunosoppressori, biologici e non biologici, nel lupus eritematoso sistemico
I. Prevete, F. Rumi, P. Conigliaro, R. Perricone, L. Coladonato, E. Bartoloni Bocci, M. Frassi, A. Tincani, S. Scarpato, A. Bortoluzzi, M. Govoni, L. Iaccarino, E. Bozzolo, V. Canti, A. Manfredi, G.A. Ramirez, P. Rovere-Querini, F.R. Spinelli, A. Iuliano, A. Gallo, G. Carrara, C.A. Scirè, F. Conti, G.D. Sebastiani, A. Doria 51

Fattori predittivi di sviluppo della sindrome da antifosfolipidi nei carriers
A. Calligaro, M. Tonello, T. Del Ross, M. Favaro, E. Mattia, A. Hoxha, A. Ruffatti 53

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE REUMATOIDE

Ruolo della vimentina come target degli anticorpi diretti contro le proteine carbamilate in pazienti affetti da artrite reumatoide
A. Pecani, T. Colasanti, C. Alessandri, M. Leopizzi, R. Mancini, F. Conti, G. Valesini, F.R. Spinelli 55

L'iniezione di lipopolisaccaride promuove l'insorgenza di artrite in un modello murino di parodontite
A. Scanu, C. Giraudo, F. Galuppini, V. Lazzarin, G. Pennelli, S. Sivolella, F. Oliviero, P. Galozzi, M. Rugge, R. Stramare, R. Luisetto, L. Punzi 57

Livelli di signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) nei linfomonociti di pazienti affetti da artrite reumatoide: un possibile biomarker di attività di malattia
S. Perniola, F. Cacciapaglia, D. Natuzzi, R. Bizzoca, N. Lacarpia, V. Venerito, F. Iannone 58

Incidence of cardiovascular events and distribution of cardiovascular risk factors in patients with RA
G. Guerrini, A. Zanetti, M. Riva, M.R. Pozzi, G. Carrara, M. Govoni, G. Corrao, C.A. Scirè 59

Sustained clinical remission with B-DMARDs treatment impacts the 10-years cardiovascular risk scores in rheumatoid arthritis patients
M. Fornaro, F. Cacciapaglia, D. Renna, F. Cafarelli, G. Lopalco, C. Scioscia, M.G. Anelli, G. Lapadula, F. Iannone 61

An exploratory study on the role of vitamin D supplementation in improving pain and disease activity in rheumatoid arthritis
G. Adami, O. Viapiana, L. Bogliolo, F.P. Cantatore, M. Varenna, N. Malavolta,

A. Del Puente, M. Muratore, G. Orsolini, D. Gatti, M. Rossini 62

COMUNICAZIONI ORALI: MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE, VASCULITI

Il profilo di sicurezza degli inibitori dell'interleuchina 1 anakinra e canakinumab nella real-life: studio osservazionale retrospettivo multicentrico nazionale
J. Sota, A. Vitale, A. Insalaco, P. Sfriso, G. Lopalco, G. Emmi, M. Cattalini, R. Manna, R. Cimaz, R. Priori, R. Talarico, S. Gentileschi, C. Fabiani, S. Colafrancesco, G. Valesini, M. Mosca, S. De Vita, A. Tincani, G. Lapadula, B. Frediani, F. Iannone, L. Punzi, C. Salvarani, M. Galeazzi, D. Rigante, L. Cantarini 65

Identification of rare coding variants in IL-1-related pathways in patients with adult-onset still's disease
G. Cavalli, R. Van Deuren, P. Arts, M. Steehouwer, C. Gilissen, P. Sfriso, S. Colafrancesco, R. Priori, L. Cantarini, E. Baldissera, F. Van De Veerdonk, A. Hoischen, L. Dagna, C. Dinarello 67

Switch da infliximab originator al biosimilare CT-p13: efficacia e sicurezza in una coorte di pazienti con malattia di Behçet
V. Venerito, G. Lopalco, L. Cantarini, C. Fabiani, M. Nivuori, F. Cacciapaglia, M. Galeazzi, G. Lapadula, F. Iannone 68

La presenza dell'uveite è associata ad una risposta persistente agli inibitori dell'interleuchina-1 anakinra e canakinumab in pazienti affetti da malattia di Behçet
C. Fabiani, A. Vitale, D. Rigante, G. Emmi, G. Lopalco, G. Di Scala, J. Sota, I. Orlando, R. Franceschini, B. Frediani, M. Galeazzi, F. Iannone, G.M. Tosi, L. Cantarini 70

Predittori di risposta clinica a lungo termine in pazienti con uveite connessa alla malattia di Behçet trattati con infliximab e adalimumab
A. Vitale, C. Fabiani, D. Rigante, G. Emmi, G. Lopalco, J. Sota, L. Vannozzi, G. Di Scala, S. Guerriero, I. Orlando, R. Franceschini, M. Capozzoli, B. Frediani, M. Galeazzi, F. Iannone, G.M. Tosi, L. Cantarini 72

Identification of galectin-3 as an auto-antigen in IgG4-related disease using monoclonal antibodies from dominantly expanded patient-derived plasmablasts
E. Della Torre, C. Perugino, S. Alsalem, H. Mattoo, V. Mahajan, J.H. Stone, S. Pillai 74

COMUNICAZIONI ORALI: CONNETTIVITI

Biomarcatori di artrite erosiva in corso di lupus eritematoso sistemico: applicazione di modelli di apprendimento automatico (Machine Learning Models)
F. Ceccarelli, M. Sciandrone, C. Perricone, G. Galvan, E. Cipriano, A. Galligari, T. Levato, T. Colasanti, L. Massaro, F. Natalucci, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti 76

Mano sclerodermica: interessamento articolare spesso subclinico
L. Belloli, M. Romano, V. Campanella, C. Casu, M. Di Cicco, E. Verduci, E. Schito, M. Muscarà, D. Filippini, O.M. Epis 78

L'impegno esofageo come predittore di progressione dell'impegno funzionale polmonare nei pazienti affetti da sclerosi sistemica
E. De Lorenzis, G. Natalello, L. Berardini, G. B. Canestrari, L. Gigante, L. Verardi, S.L. Bosello, E. Gremese 79

Quantitative chest CT predicts the overall mortality in systemic sclerosis
A. Ariani, M. Silva, E. Bravi, S. Parisi, M. Saracco, F. De Gennaro, C. Caimmi, F. Girelli, M. De Santis, A. Volpe, F. Lumetti, V. Hax, F.C. Bodini, D. Santilli, F. Mozzani, G. Lucchini, V. Seletti, E. Bacchini, E. Arrigoni, V. Alfieri, R. Chakr, D. Giuggioli, L. Idolazzi, G. Bertorelli, D. Imberti, G. Paolazzi, E. Fusaro, A. Chetta, C.A. Scirè, N. Sverzellati 80

SLEDAI-2kg e progressione del danno cronico: analisi di una coorte monocentrica di pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico
C. Pirone, F. Ceccarelli, C. Perricone, L. Massaro, I. Leccese, E. Cipriano, C. Garufi, F. Miranda, F. Morello, F. Natalucci, L. Novelli, V. Orefice, V.A. Pacucci, S. Truglia, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti 82

La relazione complessa tra remissione prolungata e qualità di vita nel lupus eritematoso sistemico
D.P.E. Margiotta, F. Basta, M. Vadacca, A. Vernuccio, M. Lo Vullo, L. Navarini, A. Afeltra 83

Gene expression profiles in primary Sjögren's syndrome with and without systemic manifestations
F. Pignataro, M. Dolcino, N. Del Papa, W. Maglione, C. Lunardi, A. Puccetti, C. Vitali 84

Belimumab in systemic lupus erythematosus: a real-life multicentric national study
F. Saccon, L. Iaccarino, M. Zen, M. Fredi, F. Ceccarelli, S. De Vita, E. Gremese, L. Castelnovo, P. Cardinaletti, M. Gerosa, R. De Angelis, C. Tani, A. Ceribelli, E. Bozzolo, A. Vacca, A. Mathieu, C. Salvarani, F. Puppo, F. Benvenuti, L. Andreoli, M. Mosca, R. Gerli, M. Rossini, A. Gabrielli, A. De Paulis, A. Bortoluzzi, M. Govoni, F. Conti, A. Tincani, A. Doria 85

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (1)

Caratterizzazione genetica di due gemelli HLA-b*27-negativi affetti da spondiloartrite assiale: individuazione di un nuovo polimorfismo non-senso del gene ERAP1
M.C. Padula, P. Leccese, T. Carbone, M. Gilio, C. Esposito, N. Lascaro, A.A. Padula, G. Martelli, S. D'Angelo 88

Varianti genetiche nella regione del TNF-alfa: un nuovo biomarcatore di risposta clinica agli anti TNF-alfa in pazienti affetti da artrite psoriasica
E. Mascia, D. Perra, M. Angioni, A. Zedda, G. Porru, M. Congia, A. Floris, M. Piga, A. Mathieu, S. Orru, A. Cauli 90

Infiammazione del tessuto sinoviale in corso di artrite psoriasica e artrite reumatoide sieronegativa: caratteristiche differenziali istologiche
D. Bruno, S. Alivernini, A.L. Fedele, L. Petricca, G. Peluso, D. Birra, B. Tolusso, M.M. Lizzio, L. Bui, F. Federico, G. Ferraccioli, E. Gremese 91

Prevalenza di remissione clinica in una coorte multicentrica di pazienti affetti da artrite psoriasica trattati con farmaci di fondo convenzionali sintetici o biologici: dati dalla real-life
M. Biggioggero, L. Idolazzi, S. Bugatti, A. Batticciotto, L. Quartuccio, M. Filippini, S. Parisi, A. Fassio, G. Zanframundo, L. Giovannini, M.C. Ditto, E.G. Favalli 92

Prevalenza dell'artrite psoriasica e di altre comorbilità in pazienti con psoriasi in abruzzo: lo studio parco
M. Di Penta, E. Celletti, G. Falò, E. Sabatini, L. Della Valle, M. Toscano, F. Cipollone 93

In artrite psoriasica le manifestazioni fibromialgiche non consentono il raggiungimento della minimal disease activity in corso di terapia biologica
A. Zabotti, L. Quartuccio, G. Pacenza, I. Giovannini, F. Zuliani, S. Sacco, S. De Vita 94

Impatto del modified rheumatic disease comorbidity index (MRDCI) sulla persistenza in terapia in prima linea con farmaci anti-TNF in prima linea in pazienti affetti da artrite psoriasica nella real life
V. Venerito, M. Fornaro, F. Salaffi, L. Cantarini, M. Di Carlo, M.G. Anelli, F. Cacciapaglia, G. Lapadula, M. Giannotta, G. Lopalco, F. Iannone 95

Apremilast induce un aumento delle cellule T regolatorie nei pazienti affetti da artrite psoriasica: risultati di uno studio prospettico longitudinale
F. Ceccarelli, S. Piconese, R. Lucchetti, I. Pacella, A. Forniti, F.R. Spinelli, C. Perricone, S. Truglia, F. Miranda, R. Scrivo, A. Alessandri, V. Barnaba, G. Valesini, F. Conti 97

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2019 (1)

Specialized pro-resolving mediator receptors expression in rheumatoid arthritis
S. Perniola, L. Dinoia, N. Lacarpia, D. Natuzzi, R. Bizzoca, F. Iannone 100

Clinical manifestations of Behçet's syndrome in a large cohort of italian patients: focus on gender differences
P. Leccese, N. Lascaro, M.C. Padula, A.A. Padula, S. D'Angelo 102

Long-term outcome of children born to mothers with chronic arthritis and exposed to TNF-inhibitors during pregnancy: a case-control study
M.C. Gerardi, L. Andreoli, C. Bazzani, A. Soriolo, N. Zanini, M. Filippini., R. Gorla, M. Taglietti, A. Lojacono., S. Zatti, M. Motta, A. Tincani 104

Do contextual factors matter when classifying patients as having clinical gout by using the 2015 ACR/eular criteria? Data From the italian multicentre study focused on the management of crystal-induced arthritides (the attack study)
N. Ughi, A. Zanetti, A. Ariani, P. Frallonardo, A. Hoxha, M. Lorenzin, M.A. Cimmino, F. Ceccarelli, R. Lucchetti, B. Raffeiner, A. Di Matteo, F. Salaffi, A. Bortoluzzi, F. Furini, M. Manara, G. Carrara, C.A. Scirè, R. Ramonda 106

Performance of five original and adapted risk algorithms in predicting cardiovascular events in patients with psoriatic arthritis: an italian bicentric study
L. Navarini, D.P.E. Margiotta, F. Caso, D. Currado, M. Tasso, S. Angeletti, M. Ciccozzi, R. Scarpa, A. Afeltra, L. Costa 107

Anti-carbamylated proteins antibodies induce osteoclastogenesis
L. Massaro, T. Colasanti, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, R. Mancini, A. Pecani, E. Cipriano, C. Perricone, F. Miranda, S. Truglia, F. Natalucci, M. Leopizzi, V. Di Maio, C. Della Rocca, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti 109

Activated tendon and psoriatic synovial stromal cells induce CCL20 release and T cell migration
G. Cafaro, E. Garcia-Melchor, M. Akbar, D.S. Gilchrist, S.M. Kitson, N.L. Millar, R. Gerli, I.B. Mcinnes 111

Neuro-Behçet syndrome: evidences from a genetic study
M.C. Padula, P. Leccese, N. Lascaro, T. Carbone, A.A. Padula, S. D'Angelo, G. Martelli 113

SCLERODERMIA

Nuovi aspetti patogenetici nella SSc
S. Guiducci 116

Gravidanza e SSc
A.L. Brucato, M. Bettelli, S. Breda, V. Ramoni, M. Limonta 117

Ipertensione polmonare nella SSc, dal vaso all'interstizio
V. Codullo 122

Comunicazioni
Phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 (PSTAT3) in peripheral blood mononuclear cells of systemic sclerosis patients
L. Urso, F. Cacciapaglia, S. Perniola, E. Praino, F. Montini, R. Bizzoca, D. Natuzzi, N. Lacarpia, F. Iannone 125

Le neoplasie nella sclerosi sistemica: uno studio monocentrico
K. Stefanantoni, N. Di Tommaso, N. Iannace, C. Angelelli, E. Marafioti, G. Pellegrino, M. Vasile, G. Valesini, V. Riccieri 127

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Malattia psoriasica: aspetti genetici
C. Salvarani 129

Malattia psoriasica: aspetti metabolici
R. Scarpa, F. Caso, R. Peluso, M. Tasso, F. Foglia, C. Benigno, G, Tramontano, N. Scotti, R. Di Taranto, A. Del Puente, L. Costa 130

Diagnosi difficili: SpA mimickers
A. Marchesoni 132

Monoterapia *vs* comboterapia
A. Cauli, I. Cangemi, M. Congia, A. Floris, M. Piga, A. Mathieu 135

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Infiammazione cronica e danno osseo
S. Bugatti, C. Montecucco 139

Osso subcondrale e osteoartrosi
M. Varenna 143

Il coinvolgimento scheletrico
nelle connettiviti sistemiche
M. Rossini, G. Orsolini, E. Bertoldo,
D. Gatti, O. Viapiana 146

Comunicazioni
Misura della densità ossea mediante la tecnica REMS e DXA in pazienti affette da osteoporosi con e senza fratture
M.D. Tomai Pitinca, V. Francolini,
S. Gonnelli, R. Nuti, C. Caffarelli 151

VENERDÌ 23 NOVEMBRE 2018

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Il rischio di linfoma nella sindrome di Sjögren: spunti per una medicina personalizzata
S. De Vita 154

Il rischio cardiovascolare nella sindrome di Sjögren: spunti per una medicina personalizzata
E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, V. Valentini,
F. Lucciloli, M.C. Leone, G. Caffaro,
E. Marcucci, A.F. Bonifacio, R. Gerli 155

AENEAS e il cavallo di Troia delle miositi: diagnosi difficili e trattamenti off-label
L. Cavagna, F. Motta, G. Zanframundo,
E. Marasco, S. Rossi, C. Montecucco 162

Caso Clinico: la miopatia da statina
L. Quartuccio 165

L'INFLUENZA DEL GENERE NELLA CURA DELLE MALATTIE REUMATICHE

Immunità ed autoimmunità: vive la difference
E. Ortona 170

New data on antirheumatic drugs influence on reproduction in women and men
M. Ostensen 173

Comunicazioni
Trattamenti anti-TNF per donne affette da malattie infiammatorie croniche: confronto tra atteggiamenti e punti di vista dei medici in Europa e negli Stati Uniti
A. Tincani, P. Taylor, R. Fischer-Betz,
C. Ecoffet, E. Chakravarty 175

Effetto del genere sulla risposta clinica alla terapia con farmaci anti-TNF
C. Gioia, F.R. Spinelli, R. Priori,
C. Iannuccelli, B. Lucchino, A. Vestri,
G. Valesini, M. Di Franco 177

Pregnancy outcome in connective tissue diseases: data from a single rheumatologic centre
A. Giordano, F. Cacciapaglia, O. Magazzino,
L. Urso, M.G. Giannotta, G. Laselva,
L. Coladonato, F. Iannone, G. Lapadula 179

Differences between male and female patients with systemic lupus erythematosus: a single center experience over 20 years of follow-up
M. Fredi, F. Tomasoni, L. Andreoli, C. Nalli,
I. Cavazzana, F. Franceschin, A. Tincani 180

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIP (SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA)

Analogie e differenze tra AIG sistemica e malattia di Still dell'adulto
F. De Benedetti, M. Govoni 183

AIG oligoarticolare ANA positiva
A. Ravelli 184

L'ambulatorio di transizione
R. Cimaz, E. Gremese 185

COMUNICAZIONI ORALI: MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Relazione tra livelli sierici di anticorpi anti-SSA e anti-JO1 e interstiziopatia polmonare in una coorte monocentrica di pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche
M. Giannini, M. Tampoia, L. Abbracciavento,
F. Girolamo, A. Lia, D. D'abbicco,
F. Cafarelli, L. Coladonato, F. Iannone 188

La valutazione dell'interstiziopatia polmonare nei pazienti con miopatie infiammatorie idiopatiche: valutazione ecografica delle irregolarità pleuriche e analisi semi-quantitativa e quantitativa dell'impegno polmonare alla TC
S. Barsotti, C. Romei, E. Cioffi, C. Roncella,
E. Perrone, A. Tripoli, F. Ferro, M. Mosca,
F. Falaschi, R. Neri 189

Terapia b-depletiva nella sindrome di Sjögren primitiva (PSS): indicazioni, efficacia clinica, modificazioni del quadro ecografico salivare e tollerabilità nel lungo termine. Un'esperienza monocentrica
F. Ferro, N. Luciano, E. Elefante, R. Talarico, E. Calabresi, V. Signorini, A. Tripoli, M. Mosca, C. Baldini 190

Ecografia delle ghiandole salivari maggiori nella sindrome di Sjögren primitiva e secondaria a lupus eritematoso sistemico: correlazioni con l'istopatologia e il flusso salivare per l'inquadramento composito dell'impegno ghiandolare
N. Luciano, F. Ferro, V. Donati, E. Elefante, G. Bastianini, S. Fonzetti, C. Tani, M. Mosca, C. Baldini 191

Clinical impact of anti-MDA5 antibodies: description of a multidisciplinary international cohort
F. Motta, F. Meloni, S. Castaneda, F. Iannone, C. Montecucco, A. Pesci, R. Caporali, M. Matucci Cerinic, G. Zanframundo, M. Belliato, F. Sciutti, P. Bini, E. Marchioni, I. Cavazzana, F. Franceschini, F. Crisafulli, S. Barsotti, R. Neri, M. Piga, S. Bellando Randone, S. Guiducci, M. Giannini, G. Emmi, C. Nannini, G. Zampogna, G. Dei, M. Govoni, C.A. Scirè, N. Pipitone , L. Quartuccio, S. De Vita, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci, E. Arrigoni, J. Cifrian, I. Villa Blanco, C. Valenzuela, A. Alfranca, J. Vega, S. Prieto, F. Romero Bueno, A. Mera Varela, N. Perez Gomez, I. Cabezas Rodriguez, A.M. Brandy-Garcia, I. Morante Bolado, J. Bachiller-Corral, A. Sifuentes Giraldo, J. González Moreno, A. Meyer, S. Hirschi, F. Maurier, M. Geisler, J. Perrin, U. Schneider, E. Feist , J. Distler, J. Knitza, H. Lorenz, U. Drott, C. Delbrück, R.E. Voll, S. Wendel, F. Bonella, J.A Pereira da Silva, C.J. Matos Costa, M.F. Moraes-Fontes, J.E. Fonseca, R. Marques, L. Vazquez, L. Damian, G. Cagnotto, Y. Piette, V. Smith, D. Cammelli, P. Parronchi, B. Biagioni, A. Mathieu, J. Rojas-Serrano, E. De Langhe, M.A. Gonzalez-Gay, M. Mosca, F. Furini, L. Cavagna, I. Chiapparoli 192

Evaluation of salivary and plasma mirna levels in patients with Sjögren's syndrome, and correlations with clinical and ultrasonographic outcomes
R. Talotta, V. Mercurio, S. Bongiovanni, C. Vittori, L. Boccassini, F. Rigamonti, A. Batticciotto, F. Atzeni, D. Trabattoni, P. Sarzi-Puttini, M. Biasin 194

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR 2019 (2)

Autologous fat grafting in the treatment of patients with systemic sclerosis: update of our experience
A. Spinella, G. Citriniti, E. Cocchiara, F. Lumetti, G. Sighinolfi, M. Pignatti, G. Boscaini., G. De Santis, C. Salvarani, D. Giuggioli 196

Serum levels of thymic stromal lymphopoietin (TSLP): a possible lymphoproliferation
S. Gandolfo, C. Fabro, M. Bulfoni, E. Doriguzzi Breatta, D. Cesselli, C. Di Loreto, S. De Vita 197

CXCL13 in Sjögren's syndrome: association with histological and laboratory features
S. Colafrancesco, R. Priori, E. Pipi, J. Campos, S. Nayar, B. Cerbelli, F. Arienzo, C. Giordano, M. Bombardieri, G. Valesini, F. Barone 198

A single polymorphism of MIR146a is associated with anti-CARP antibodies in patients with systemic lupus erythematosus
C. Perricone, C. Ciccacci, F. Ceccarelli, S. Rufini, C. Alessandri, F.R. Spinelli, C. Politi, A. Latini, G. Novelli, G. Valesini, P. Borgiani, F. Conti 200

Prevalence and features of celiac disease in patients with systemic autoimmune diseases: results of a large multicenter study
V. Valentini, E. Bartoloni, O. Bistoni, A. Alunno, L. Cavagna, L. Nalotto, C. Baldini, R. Priori, C. Fischetti, M. Fredi, L. Quartuccio, F. Carubbi, C. Montecucco, A. Doria, M. Mosca, G. Valesini, F. Franceschini, S. De Vita, R. Giacomelli, A. Gabrielli, R. Gerli 202

Autophagy marker LC3 accumulates in immune-mediated necrotizing myopathy muscle fibres
M. Giannini, F. Girolamo, A. Amati, A. Lia, L. Serlenga, D. D'abbicco, M. Tampoia, F. Iannone 204

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (2)

Persistenza in terapia di certolizumab e predittori di sospensione in pazienti con artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondiloartrite assiale. Dati dal registro BIO.PU.RE.
A. Semeraro, G. Carlino, R. Bucci, F. D'Onofrio, P.C. Falappone, S. Lopriore, A. Marsico, N. Maruotti, D. Mazzotta, M. Muratore, L. Quarta, L. Santo, C. Zuccaro, F. Iannone 207

Artrite psoriasica e sintomi depressivi: un possibile ruolo dell'infiammazione sistemica?
E. De Lorenzis, G. Natalello, D. Birra, G. Tanti, D. Bruno, G.B. Canestrari, L. Tullio, M.R. Magurano, C. Di Mario, B. Tolusso, G. Peluso, E. Gremese 209

Persistenza in terapia con il primo anti-TNF in una coorte di pazienti affetti da spondiloartrite assiale (AXSPA) radiografica e non radiografica
G. Lopalco, V. Venerito, L. Cantarini, G. Emmi, F. Salaffi, S. Tafuri, M. Di Carlo, S. Gentileschi, G. Di Scala, M. Nivuori, S. Perniola, M. Fornaro, M.G. Anelli, F. Cacciapaglia, C. Scioscia, C. Fabiani, M. Galeazzi, G. Lapadula, F. Iannone 210

Early psoriatic arthritis patients with oligoarticular subset and lower disease activity have less probability to start a biologic drugs within 12 months
M. Giannotta, V. Venerito, M. Nivuori, D. Renna, G. Laselva, G. Lapadula, M.G. Anelli, F. Iannone 212

Modello d'integrazione ospedale territorio nella diagnosi precoce di artrite psoriasica, lo studio parco
E. Celletti, M. Di Penta, S. Calvacchi, E. Sabatini, L. Della Valle, M. Toscano, F. Cipollone 214

Esiti della gravidanza e attività della malattia nelle donne con spondiloartrite assiale: revisione sistematica della letteratura
R. Scrivo, A. Moltó, L. Gensler, M. Clowse, H. Marzo-Ortega, A. Artignan, D. Goff-Leggett, S. Leonard, H. Resemann, E. Thurtle, N. De Peyrecave, C. Ecoffet, F. Förger 215

COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI SISTEMICHE (1)

Anakinra for recurrent pericarditis: results from a real world european registry (Beat Registry)
A.L. Brucato, A. Assolari, F. Parisi, D. Cumetti, S. Maestroni, M. Imazio 218

Screening dell'interstiziopatia polmonare nei pazienti con connettivite e vasculite: validazione del software vector per il riscontro dei rantoli a velcro
A. Manfredi, M. Sebastiani, G. Cassone, S. Cerri, G. Della Casa, F. Pancaldi, F. Luppi, C. Salvarani 219

Interstitial pneumonia with autoimmune features. Caratteristiche cliniche demografiche e di survival
M. Sebastiani, A. Manfredi, L. De Pasquale, V. Raimondo, S. Cerri, C. Salvarani 221

Severe/uncontrolled asthma and overall survival in atopic patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis
A. Berti, G.W. Volcheck, D. Cornec, R.J. Smitth, U. Specks, K. Keogh 223

The influence of age on disease presentation and short-term outcome of anca-associated vasculitis: results from the diagnostic and classification criteria for primary systemic vasculitis (DCVAS) study
S. Monti, A. Craven, C. Klersy, C. Montecucco, R. Caporali, R. Watts, P. Merkel, R. Luqmani 224

Alveolite emorragica nelle vasculiti anca-relate: possiamo predirne l'outcome? Studio retrospettivo multicentrico su una casistica italiana di 102 pazienti
L. Quartuccio, M. Bond, S. Monti, M. Felicetti, F. Furini, S. Murgia, A. Berti, G. Emmi, G. Pazzola, A. Cariddi, P. Leccese, B. Raffeiner, A.A. Padula, G. Paolazzi,

C. Salvarani, L. Dagna, D. Roccatello, F. Conti, E. Gremese, F. Schiavon, M. Govoni, R. Caporali, S. De Vita 226

COMUNICAZIONI ORALI: MISCELLANEA

Disease remission is more common but less stringent in anti-citrullinated protein antibody-positive patients with early rheumatoid arthritis treated with conventional synthetic disease modifying drugs
E. Bozzalla Cassione, S. Bugatti, A. Manzo, F. Benaglio, G. Sakellariou, C. Montecucco, R. Caporali 229

Screening per fattori di rischio cardiovascolare in pazienti affetti da artrite reumatoide: analisi sulla coorte di 705 pazienti dello studio EDRA (Endothelial Dysfunction in Rheumatoid Arthritis)
I. Cangemi, I. Platè, M. Dessì, M. Piga, A. Floris, G.L. Erre, A.L. Fedele, A. Cauli, E. Gremese, G. Ferraccioli, G. Passiu, A. Mathieu 231

Uso della tecnologia digitale per il supporto quotidiano dei giovani pazienti con malattie reumatiche: l'esperienza italiana della APP rheumabuddy
A. Alunno, L. Andreoli, L. Quartuccio, F. Carubbi 233

Prevalenza della tenosinovite subclinica ecografica correlata al trattamento in pazienti con AR in remissione clinica
F. Rumi, A. Zanetti, S. Parisi, A. Batticciotto, E. Bellis, M. Canzoni, O. De Lucia, I. Farina, C. Venditti, L. Idolazzi, G. Carrara, C.A. Scirè, A. Iagnocco, G. Filippou 234

La malattia di Paget sta cambiando? Analisi retrospettiva su un campione di 368 pazienti
C. Crotti, N. Ughi, A. Becciolini, F. Zucchi, L. Sinigaglia, M. Varenna 236

Valutazione dell'accuratezza della tecnologia REMS in uno studio clinico multicentrico nazionale
O. Viapiana, G. Arioli, G. Bianchi, M.L. Brandi, C. Caffarelli, L. Cavalli, M.M. Cerinic, L. Cianferotti, F. Conversano, M. Di Paola, D. Gatti, G. Girasole, A. Giusti, S. Gonnelli, M. Manfredini, M. Muratore, R. Nuti, P. Pisani, E. Quarta, M. Rossini 237

COMUNICAZIONI ORALI: VASCULITI SISTEMICHE (2)

ANCA-associated vasculitis e workability: valutazione dell'impatto della malattia sulla vita lavorativa in una casistica monocentrica italiana, come misura di outcome
M. Bond, L. Quartuccio, S. Zandonella, E. Cavallaro, S. De Vita 239

Follow-up a lungo termine di una casistica monocentrica di pazienti affetti da polimialgia reumatica trattati con metotrexato
S. Zandonella Callegher, A. Sonaglia, M. Bond, E. Cavallaro, L. Quartuccio, S. De Vita 241

Disfunzione endoteliale in pazienti con polimialgia reumatica
D. Birra, L. Santoro, S.L. Bosello, A. Nesci, G. Peluso, E. Gremese, A. Santoliquido, A. Zoli 242

Clinical and serological outcomes of patients with giant cell arteritis treated with tocilizumab or abatacept as steroid-sparing agents
D. Rossi, S. Sciascia, D. Roccatello 243

Cyclophosphamide-sparing role of an intensified B-cell depletion protocol in anca-associated vasculitis: a case-control study
D. Roccatello, D. Rossi, S. Sciascia 245

1996 five factor score vs 2009 revised five factor score prognostic value in a multicentric cohort of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) patients
M. Felicetti, R. Padoan, S. Monti, A. Berti, M. Bond, P. Delvino, R. Bortolotti, G. Paolazzi, L. Quartuccio, S. De Vita, R. Caporali, F. Schiavon 246

INTERESSAMENTO POLMONARE NELLE VASCULITI SISTEMICHE

Presentazione di 2 casi clinici ad esordio polmonare:
1) UIP -> periaortite -> mononeurite multipla -> anca positiva
2) Neoplasia mandibolare operata -> noduli polmonari -> biopsia polmonare con riscontro di ANCA+
F. Muratore 248

L'interessamento polmonare nelle vasculiti ANCA-associate
F. Luppi, S. Cerri 249

Che informazioni può dare l'anatomo patologo nella diagnosi dell'interessamento polmonare delle vasculiti
A. Cavazza 252

Granulomatosi eosinofila con poliangioite: decisione terapeutica complessa e update sul Mepolizumab - Nucala
A. Berti 253

ARTRITE REUMATOIDE, CLINICA E TERAPIA

Il problema dei pazienti con artralgia sieropositiva. Approfondimenti clinico-patogenetici
R. Caporali 258

Artrite reumatoide sieronegativa
F. Iannone 259

Artrite reumatoide: fatigue, funzione cognitiva e impatto sociale
F. Conti, F. Ceccarelli, E.R. Spinelli, G. Valesini 260

Comunicazioni

Frequency and predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated with conventional syntetic disease modifying drugs
L. De Stefano, G. Zanframundo, S. Bugatti, F. Benaglio, G. Sakellariou, A. Manzo, C. Montecucco, R. Caporali 264

A bayesian network meta-analysis of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis
V. Venerito, G. Lopalco, F. Cacciapaglia, M. Giannini, F. Iannone 266

CASI DIFFICILI

Rachialgia febbrile in spondiloartrite psoriasica
M. Carotti 269

Toracoalgia e dispnea acuta in paziente con artrite reumatoide
F. Salaffi 270

Quando il problema non è solo il lupus: infezioni da citomegalovirus nel LES
A. Iuliano, S. Antonelli 271

La gestione reumatologica delle emergenze in ICU: il caso delle dermatomiositi anti-MDA5 positive
G. Zanframundo, F. Motta, F, Locatelli, I. Chiapparoli, F. Bobbio-Pallavivini, C. Maontecucco, L. Cavagna 272

SABATO 24 NOVEMBRE 2018

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-F.I.R.M.A. (FORUM INTERDISCIPLINARE PER LA RICERCA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI): COSA FARE DAVANTI A UN TEST PER AUTOANTICORPPOSITIVO

Update della task force EULAR sui test diagnostici per le malattie autoimmunitarie sistemiche
C.B. Chighizola 277

Nuovi profili autoanticorpali della diagnostica nelle malattie auto immunitarie sistemiche
N. Bizzaro, R. Tozzoli 278

Autoanticorpi: casi clinici interattivi
F. Franceschini, I. Cavazzana, M. Fredi 283

Comunicazioni

Anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis
R. Padoan, M. Felicetti, A. Ghirardello, M. Beggio, A. Doria, F. Schiavon 285

SIMPOSIO INTERNAZIONALE: LE MALATTIE RARE IN REUMATOLOGIA

Il progetto ERN: cosa sono e cosa è stato fatto
M. Mosca 288

Relapsing polychondritis
L. Arnaud 290

La sindrome APL, revisione della letteratura e bisogni insoddisfatti
C. Nalli, L. Andreoli, A. Tincani 294

Mixed connective tissue disease, literature review and unmet needs
S. Bellando Randone 298

SIMPOSIO SIR-REDO (REUMATOLOGHEDONNE): GLI STILI DI VITA NEI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE

Impatto dell'alimentazione sulle terapie per le malattie autoimmuni reumatologiche
L. Andreoli, C. Bazzani, A. Tincani, M. Cutolo 300

Infiammazione e prevenzione del rischio cardiovascolare: qual è il ruolo dell'esercizio fisico?
A. Afeltra 308

Stress, dolore e infiammazione: si può intervenire sul circolo vizioso?
P. Sarzi-Puttini 311

Comunicazioni

Gli effetti dell'esercizio fisico nei pazienti affetti da spondiloartrite
G.L. Fonti, P. Conigliaro, M.S. Chimenti, P. Triggianese, E. Greco, F. Pavone, I.M. Lombardo, R. Perricone 313

POSTER

1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (1) 315
2 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (2) 336
3 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (3) 357
4 • Artrite reumatoide (1) 376
5 • Artrite reumatoide (2) 399
6 • Artrite reumatoide (3) 418
7 • Artriti da microcristalli e malattie metaboliche dello scheletro 441
8 • Sclerodermia (1) 459
9 • Sclerodermia (2) 479
10 • Stili di vita e transizione nelle malattie reumatiche 505
11 • Miositi e sindrome di Sjögren 520
12 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (1) 539
13 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi (2) 556
14 • Lupus eritematoso sistemico e influenza del genere nelle malattie reumatiche 573
15 • Vasculiti sistemiche 590
16 • Vasculiti e malattie autoinfiammatorie 612
17 • Casi difficili 633
18 • Miscellanea 653

INDICE AUTORI 674

MERCOLEDÌ 21 NOVEMBRE 2018

LETTURA

Moderatore: L. Sinigaglia (Milano)

- Il ruolo del trattamento con inibitori interleukina1 nelle malattie reumatiche immunomediate
  Relatore: *M. Galeazzi* (Siena)

IL RUOLO DEL TRATTAMENTO CON INIBITORI INTERLEUKINA1 NELLE MALATTIE REUMATICHE IMMUNOMEDIATE

M. GALEAZZI e Gruppo di Studio SIR sulle malattie autoinfiammatorie sistemiche

Professore Ordinario di Reumatologia Università di Siena

Due inibitori della IL-1 sono attualmente in commercio in Italia, Anakinra che agisce bloccando il recettore della IL-1 e Canakinumab che è un monoclonale anti IL-1. Il primo è stato commercializzato per la cura della artrite reumatoide il secondo ha trovato la sua indicazione nel trattamento delle criopirinopatie. Ben presto tuttavia ci si è reso conto della importanza di questi due farmaci nella cura di molte altre patologia in cui la IL-1 svolge un ruolo determinante nella loro patogenesi. In un recente studio multicentrico Italiano promosso dal gruppo di studio sulle malattie autoinfiammatorie della SIR (1), che ho l'onore di coordinare, abbiamo trattato 475 pazienti con 52 differenti tipi di malattia, 36 in adulti e 16 in bambini. Le malattie erano per lo più rappresentate da forme autoinfiammatorie monogeniche e poligeniche in molte delle quali non esiste ancora indicazione riconosciuta. Ottimi sono risultati i profili di efficacia e sicurezza. Più recentemente abbiamo descritto diverse esperienze nel trattamento della malattia della sindrome di Behcet e uveiti in generale (2-5), sindrome TRAPS (6) e malattia di Sill (7, 8), in pazienti con artrite reumatoide e diabete mellito di tipo 2 (9). L'ultimo studio pubblicato (10) ha valutato il profilo di sicurezza degli inibitori di IL-1 Anakinra e Canakinumab in 421 e 105 cicli di trattamento rispettivamente, per un totale di 475 pazienti affetti da patologie diverse. Gli eventi avversi registrati sono stati 89 di cui 13 (14,61%) classificati come gravi. Gli eventi avversi gravi sono stati più frequenti nei pazienti di età superiore ai 65 anni. Considerando i dati nel loro complesso abbiamo constatato un ottimo profilo di sicurezza e efficacia dei due farmaci in tutte le patologie trattate.

BIBLIOGRAFIA

1. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, et al. 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. Front Pharmacol. 2016; 7: 380. Collection 2016.
2. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, et al. The Presence of Uveitis Is Associated with a Sustained Response to the Interleukin (IL)-1 Inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's Disease. Ocul Immunol Inflamm. 2018: 1-7.
3. Fabiani C, Sota J, Tosi GM, et al. The emerging role of interleukin (IL)-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory and degenerative eye diseases. Clin Rheumatol. 2017; 36: 2307-18.
4. Fabiani C, Vitale A, Emmi G, et al. Interleukin (IL)-1 inhibition with anakinra and canakinumab in Behçet's disease-related uveitis: a multicenter retrospective observational study. Clin Rheumatol. 2017; 36: 191-7.
5. Emmi G, Talarico R, Lopalco G, et al. Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. Clin Rheumatol. 2016; 35: 1281-6.
6. Gentileschi S, Rigante D, Vitale, et al. Efficacy and safety of anakinra in tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome (TRAPS) complicated by severe renal failure: a report after long-term follow-up and review of the literature. Clin Rheumatol. 2017; 36 1687-90.
7. Colafrancesco S, Priori R, Valesini G, et al. Response to Interleukin-1 Inhibitors in 140 Italian Patients with Adult-Onset Still's Disease: A Multicentre Retrospective Observational Study. Front Pharmacol. 2017; 8: 369.
8. Sfriso P, Priori R, Valesini G, et al. Adult-onset Still's disease: an Italian multicentre retrospective observational study of manifestations and treatments in 245 patients. Clin Rheumatol. 2016; 35: 1683-9.
9. Ruscitti P, Cipriani P, Cantarini L et al. Efficacy of inhibition of IL-1 in patients with rheumatoid arthritis and type 2 diabetes mellitus: two case reports and review of the literature. J Med Case Rep. 2015; 9: 123.
10. Sota J, et al. Safety profile of the interleukin-1 inhibitors anakinra and canakinumab in real-life clinical practice: a nationwide multicenter retrospective observational study. Clin Rheumatol. 2018 May 17.

GIOVEDÌ 22 NOVEMBRE 2018

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: A. Doria (Padova)*, A. Mathieu* (Cagliari)

- La patologia endotelio-vascolare nel LES: overview e recenti acquisizioni
  Relatore: *M. Taraborelli* (Chiari, BS)

- I PROs applicati al lupus: la qualità di vita
  Relatore: *C. Tani* (Pisa)

COMUNICAZIONI

- Immunosuppressant discontinuation and risk of subsequent flare in patients with systemic lupus erythematosus: incidence and predictors
  M. Zen, F. Saccon, M. Larosa, M. Gatto, F. Benvenuti, L. Iaccarino, A. Doria
  (Padova)

- Prognostic role of tubulo-interstitial infiltrate in patient affected by lupus nephritis
  V.A. Pacucci, F.R. Spinelli, K. Gannakakis, S. Truglia, F. Ceccarelli, F. Morello, C. Garufi, S. Colafrancesco, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
  (Roma)

- Attivazione della via del complemento e sindrome da anticorpi antifosfolipidi: valutazione dell'espressione del prodotto di attivazione complementare C4d sulla superficie di piastrine da sangue periferico
  M. Gerosa, P.A. Lonati, M. Scavone, M.O. Borghi, G.M. Podda, E.A. Femia, W. Barcellini, M. Cattaneo, P.L. Meroni
  (Milano)

- Aumento dei livelli di eriptosi in eritrociti trattati con anticorpi purificati da pazienti affetti da sindrome di anticorpi ANTI-fosfolipidi (APS) primaria: possibile ruolo dell'eriptosi nella patogenesi dell'APS
  M. Vomero, T. Colasanti, C. Barbati, F. Ceccarelli, A. Finucci, C. Pensa, F.R. Spinelli, C. Perricone, L. Novelli, M. Speziali, A.I. Celia, L. Massaro, S. Truglia, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri
  (Roma)

LA PATOLOGIA ENDOTELIO-VASCOLARE NEL LES: OVERVIEW E RECENTI ACQUISIZIONI

M. TARABORELLI

U.O. Medicina Interna, ASST Franciacorta, P.O. Chiari, Brescia

La patologia cardiovascolare (CV) rappresenta una causa significativa di morbilità e mortalità nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Nonostante la mortalità generale si sia significativamente ridotta nei decenni, essa resta tuttora la principale causa di decesso nei pazienti con più di 5 anni di malattia (1). Si stima che i pazienti affetti da LES abbiano un rischio aumentato di 2-10 volte rispetto alla popolazione generale di patologia coronarica, che diventa di 50 volte nei pazienti più giovani (2). In modo analogo è stato descritto un maggior rischio di scompenso cardiaco (3), eventi cerebrovascolari (4) e patologia vascolare periferica (5).

Responsabile dello sviluppo prematuro di patologia CV è un'aterosclerosi accelerata che si stima si sviluppi nel 10% dei pazienti per anno (6). Nei pazienti affetti da LES è stata osservata una prevalenza significativa di malattia CV subclinica, come suggerito inizialmente da studi autoptici che dimostravano come fino al 50% di giovani pazienti avesse un significativo restringimento del lume coronarico (7). Successivi studi in vivo hanno documentato in pazienti asintomatici la presenza di patologia CV subclinica come l'incremento dello spessore medio intimale carotideo (8), l'aumento della velocità dell'onda di polso aortica (9) o di anomalie di perfusione miocardica (10). Tali anomalie che sono associate con un aumentato rischio di futuri eventi CV e raccomandate dalle linee guida per la valutazione del rischio CV individuale (11), sono state osservate in pazienti affetti da LES sin dalle prime fasi di malattia (12).

Nei pazienti affetti da LES i fattori di rischio CV tradizionali sono significativamente aumentati, si stima infatti che più della metà di essi ne abbia almeno tre (13). Sebbene essi abbiano un ruolo importante nel processo di invecchiamento vascolare, da soli non sono in grado di giustificare l'aumentata incidenza di malattia CV in tali pazienti (14). È stato proposto che l'aumentato rischio CV nel LES sia associato ad altri meccanismi tra cui una cascata citochinica incontrollata, un'alterata clearance delle cellule apoptotiche, un aumentato stress ossidativo, un alterato subset linfocitario (15, 16). Negli ultimi decenni lo studio della patologia CV si è spostato dal coinvolgimento subclinico, un processo tardivo e irreversibile, a quello preclinico, un processo precoce e potenzialmente reversibile. È emerso pertanto il concetto di disfunzione endoteliale (DE), il primo step nella patogenesi dell'aterosclerosi (17). Un endotelio sano ha un ruolo fondamentale nel mantenimento della salute vascolare, mentre in condizioni di infiammazione prolungata si instaura un danno alle cellule endoteliali che perdono la capacità di mantenere la fluidità ematica, di regolare il tono e la permeabilità vascolare, di controllare la proliferazione delle cellule muscolari lisce (18). Studi recenti, sulla scia della letteratura nella popolazione generale che ha mostrato come la DE sia un marcatore prognostico di futuri eventi CV (19), ne hanno indagato la prevalenza in pazienti affetti da LES.

Un'ampia letteratura ha ricercato la presenza di DE tramite la dilatazione flusso-mediata dell'arteria brachiale (FMD), una metodica che misura tramite ecodoppler la dilatazione dell'arteria in risposta al rilascio di ossido nitrico (NO) durante un'ischemia transitoria indotta da sfigmomanometro (20). Una recente metanalisi degli studi caso-controllo sulla FMD nei LES senza storia di eventi CV verso controlli sani ha mostrato come i LES abbiano una FMD significativamente ridotta, con una discrepanza dai sani più accentuata nei pazienti con concomitante diabete mellito, ipertensione diastolica o coinvolgimento renale (21). Lo studio della FMD è tuttavia influenzato da numerosi fattori procedurali, ambientali e paziente-correlati (22). Più recentemente è emerso un metodo alternativo, anch'esso non invasivo e validato, per lo studio della DE, la tonometria arteriosa periferica (PAT). Esso studia la risposta del microcircolo digitale a un'ischemia transitoria indotta da sfigmomanometro e rispetto alla FMD ha il vantaggio di

essere automatizzato (non operatore dipendente) oltre che più rapido e non influenzato dall'età (23). Un numero limitato di studi, con risultati contrastanti, è al momento disponibile su tale metodica nel LES. Un gruppo americano ha analizzato la prevalenza di DE tramite FMD e PAT in una coorte di LES verso controlli sani senza riscontrare differenze nella prevalenza della stessa (24). Analogamente un gruppo portoghese non ha osservato alcuna differenza nella prevalenza di DE nei LES rispetto ai sani, sebbene nei LES sia stato osservato un trend verso una maggiore rigidità vascolare rispetto a controlli con Artrite Reumatoide (25). Tali studi sono tuttavia limitati dall'inclusione di pazienti con fattori di rischio CV (24, 25) o precedenti eventi CV (24), entrambi in grado di alterare l'analisi PAT (26). Un recente lavoro su una casistica pediatrica, libera da fattori CV confondenti, ha tuttavia osservato una significativa prevalenza di DE nei bambini affetti da LES rispetto ai controlli sani (27). Tale osservazione è confermata dallo studio del nostro gruppo di una coorte di LES di recente esordio senza fattori di rischio o precedenti eventi CV, nei quali abbiamo dimostrato una prevalenza aumentata di DE rispetto ai sani (28). Sfortunatamente le piccole dimensioni della casistica non hanno permesso l'identificazione di fattori associati alla DE. Studi su casistiche più ampie sono pertanto necessari per confermare il ruolo del PAT nello studio della DE nei LES.

Oltre agli studi funzionali in vivo negli ultimi anni è emerso l'interesse verso marcatori precoci di DE in vitro. Nei pazienti affetti da LES è stata descritta l'alterazione di un sottogruppo di cellule T chiamate angiogenetiche (Tang), caratterizzate dall'espressione di CD3, CD31 e CXCR4, che promuovono la riparazione delle cellule endoteliali e la formazione di nuovi vasi collaborando con le cellule progenitrici endoteliali (29). Sebbene i lavori pubblicati in letteratura abbiano riportato risultati discordanti in merito ai livelli circolanti totali di Tang nei LES rispetto ai sani, nei LES è stata descritta una prevalenza aumentata di Tang CD8+ rispetto ai sani (29) e nei LES con coinvolgimento renale rispetto a quelli senza tale interessamento e rispetto ai sani di Tang totali (30). Entrambe le osservazioni rappresentano un'espressione indiretta della presenza di DE e di un tentativo di risposta ad essa nei LES. In questi pazienti è stata inoltre descritta una funzionalità anomala delle Tang. In particolare un'infiammazione cronica è responsabile di un invecchiamento precoce dei linfociti, caratterizzato dall'espansione di Tang CD4+ che hanno perso l'espressione di CD28 (CD4+CD28null) e sono in grado di danneggiare le cellule endoteliali e di migrare nella placca aterosclerotica favorendone la destabilizzazione (31, 32). L'incremento di Tang CD28null senescenti è stato osservato anche in pazienti privi di storia CV ed è pertanto un potenziale marcatore di DE.

Un altro marcatore in vitro che suscita interesse è il vascular endothelial growth factor (VEGF), una molecola regolatrice dell'angiogenesi, i cui livelli circolanti risultano aumentati nei pazienti affetti da LES, oltre che correlati con l'attività di malattia, la presenza di alterazioni capillaroscopiche severe e i livelli di Tang circolanti (29, 33). Il suo aumento porterebbe ad un aumento della superficie endoteliale favorendo la produzione di citochine e molecole di adesione, ma anche a una over-produzione di ossido nitrico con un aumento di radicali tossici (34).

Ulteriori studi sono necessari per chiarire il valore e l'utilità dei markers emergenti di DE nel LES. L'identificazione precoce di pazienti, apparentemente privi di coinvolgimento CV ma di fatto portatori di DE resta un obiettivo fondamentale per poter instaurare strategie preventive, terapeutiche e di follow-up in grado di contrastare lo sviluppo di una patologia CV conclamata.

BIBLIOGRAFIA

1. Yurkovich M, Vostretsova K, Chen W, et al. Overall and cause-specific mortality in patients with systemic lupus erythematosus: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66: 608-16.
2. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus Erythematosus: comparison with the Framingham study. Am J Epidemiol. 1997; 145: 408-15.
3. Van der Laan-Baalbergen NE. Heart failure as presenting manifestations of cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. Neth J Med. 2009; 67: 295-301.
4. Mok CC, Ho LY, To CH. Annual incidence and standardized incidence ratio of cerebrovascular accidents in patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 2009; 38, 362–8.
5. Burgos PI, Vila LM, Reveille JD, et al. Peripheral vascular damage in systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a large multi-ethnic U.S. cohort (LXIX). Lupus. 2009; 18: 1303-8.
6. Roman MJ, Crow MK, Lockshin MD, et al. Rate and determinants of progression of atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007; 56: 3412-9.
7. Bulkley BH, Roberts WC. The heart in systemic lupus Erythematosus and the changes induced in it by corti-

costeroid therapy. A study of 36 necropsy patients. Am J Med. 1975; 58: 243.
8. Manzi S, Seltzer F, Sutton-Tyrrell K, et al. Prevalennce and risk factors of carotid plaque in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1999; 41: 51-60.
9. Morreale M, Mulè G, Ferrante A, D'ignoto F, Cottone S. Early vascular aging in normotensive patients with systemic lupus erythematosus: comparison with young patients having hypertension. Angiology. 2016; 67: 676-82.
10. Bruce IN, Burns RJ, Gladman DD, Urowitz MB. Single photon emission computed tomography dual isotope myocardial perfusion imaging in women with systemic lupus erythematosus. I. Prevalence and distribution of abnormalities. J Rheumatol. 2000; 27: 2372-7.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens. 2013; 31: 1281-357.
12. Rajagopalan S, Somers EC, Brook RD, et al. Endothelial cell apoptosis in systemic lupus erythematosus: a common pathway for abnormal vascular function and thrombosis propensity. Blood. 2004; 103: 3677-83.
13. Petri M, Perez-Gutthann, Spence D, Hochberg MC. Risk factors for coronary artery disease in patients with systemic lupus erythematosus. Am J Med. 1992; 93: 513-9.
14. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, et al. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2001; 44: 2331-7.
15. Kanlenberg JM, Kaplan MJ. The interplay of inflammation and cardiovascular disease in systemic lupus erythematosus. Arthritis Research and Therapy. 2011; 13: 203.
16. Miao J, Qiu F, Zhao P, et al. Circulating Angiogenic T Cells and Their Subpopulations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Mediators of Inflammation. 2016; 2842143.
17. Vita JA. Endothelial function. Circulation. 2011; 124: e906-12.
18. Pober JS, Sessa WC. Evolving functions of endothelial cells in inflammation. Nat Rev Immunol. 2007; 7: 803-15.
19. Martin BJ, Anderson TJ. Risk prediction in cardiovascular disease: the prognostic significance of endothelial dysfunction. Can J Cardiol. 2009; 25: 15A-20A.
20. Tousoulis D, Antoniades C, Stefanadis C. Evaluating endotelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. Heart. 2005; 91: 553-8.
21. Mak, A, Kow NY, Schwarz H, Gong L, Tay SH, Ling LH. Endothelial dysfunction in systemic lupus erythematosus-a case-control study and an updated meta-analysis and meta-regression. Sci Rep. 2017; 7: 7320.
22. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, et al. The assessment of endothelial function: from reserach into clinical practice. Circulation. 2012; 126: 753-67.
23. Hamburg NM, Benjamin EJ. Assessment of endothelial function using digital pulse amplitude tonometry. Trends Cardiovasc Med. 2009; 19: 6-11.
24. Aizer J, Karlson EW, Chibnik LB, et al. A controlled comparison of brachial artery flow mediated dilation (FMD) and digital pukse amplitude tonometry (PAT) in the assessment of endothelial function in systemic lupus erythematosus. Lupus. 2009; 18: 235-42.
25. Santos MJ, Carmona-Fernandes D, Canhao H, Canas da Silva J, Fonseca JE, Gil V. Early Vascular Alterations in SLE and RA patients-A step towards understanding the Associated Cardiovascular Risk. PLoS One. 2012; 7: e44668.
26. Hamburg NM, Palmisano J, Larson MG, et al. Relation of brachial and digital measures of vascular function in the community: the Framingham heart study. Hypertension. 2011; 57, 390-396.
27. Borenstein-Levin L, Brik R, Pillar G, Butbul Aviel Y. Harefuah. 2017; 156: 411-4.
28. Taraborelli M, Sciatti E, Bonadei I, et al. Endothelial Dysfunction in Early Systemic Lupus Erythematosus Patients and Controls Eithout Previous Cardiovascukar Events. Arthritis Care Res (Hoboken) 2017; [Epub ahead of print].
29. Miao J, Qiu F, Li T, et al. Circulating Angiogenic T cells and their Subpopulations in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. Mediators Inflamm. 2016; 2016: 2842143.
30. Zhao P, Miao J, Zhang K, Lv M, Han Q, Z P. Circulating Angiogenic T Cells Are Increased in Lupus Nephritis Patients. Med Sci Monit. 2018; 24: 5384-90.
31. Betjes MG, Meijers RWJ, de Wit LEA, Litjens NHR. A killer on the road: circulating CD4(+)CD28null T cells as cardiovascular risk factor in ESRD patients; J Nephrol. 2012; 25: 183-91.
32. Lopez P, Rodriguez-Carrio J, Martinez-Zapico A, Caminal-Montero L, Suarez A. Senescent profle of angiogenic T cells from systemic lupus erythematosus patients. J Leukoc Biol. 2016; 99: 405-12.
33. Moneib HA, Salem SAM, Aly DG, Khedr HTM, Wafaey HA, Hassan HE. Assessment of serum vascular endothelial growth factor and nail fold capillaroscopy changes in systemic lupus erythematosus with and without cutaneous manifestations. J Dermatol. 2012; 39: 52-7.
34. Belmont HM, Levartovshy D, Goel A. Increased nitric oxide production accompanied bt the up-regulation of inducible nitric oxide synthase in vascular endothelium from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1997; 40: 1810-6.

I PROs APPLICATI AL LUPUS: LA QUALITÀ DI VITA

C. TANI, E. ELEFANTE, L. CARLI, C. STAGNARO, U. PETA, M. MOSCA

Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa

PATIENTS REPORTED OUTCOMES E QUALITÀ DELLA VITA

L'espressione *Patient Reported Outcomes* (PROs)" indica il complesso delle misure di esito che si basano sulla valutazione non mediata del paziente riguardo la propria vita, le condizioni di salute e i trattamenti, oltre a racchiudere diversi tipi di *outcome*, tra cui il principale è rappresentato dalla qualità della vita (1).
Nella pratica clinica, i PROs possono essere inoltre impiegati per semplificare e standardizzare le procedure di raccolta delle informazioni cliniche, eliminando la parzialità e la variabilità nella formulazione delle domande e nella registrazione delle risposte oltre ad aiutare il paziente a ricordare le informazioni rilevanti. Inoltre, i PROs sono strumenti da utilizzare negli studi clinici per misurare la risposta ad un trattamento dal punto di vista del paziente. La raccolta dei PROs è condotta prevalentemente mediante questionari che rappresentano un mezzo per quantificare informazioni qualitative (2).
La valutazione della qualità della vita è un tipo esempio di PRO; essa riveste un ruolo centrale nel definire l'impatto che la malattia ha sulla vita del paziente; la qualità della vita, insieme all' attività di malattia e al danno d'organo, è una delle misure di *outcome* fondamentali anche nella valutazione del paziente con malattia cronica quale, ad esempio, il Lupus eritematoso Sistemico (LES).
A partire dagli anni '80 del secolo scorso, la tradizionale valutazione dello stato di salute di una popolazione, basata esclusivamente sulle misurazioni oggettive di mortalità e morbidità, è diventata progressivamente inadeguata per una medicina che attraversava una fase di transizione epidemiologica in cui alle malattie infettive si sostituivano sempre più malattie croniche e degenerative. È in questo contesto che, al fine di ottenere una valutazione completa dello stato di salute, si è resa necessaria la misurazione della Qualità della Vita (nella letteratura in lingua inglese Quality of Life - QOL), come *outcome* ultimo del processo di cura. Da subito, è apparso indispensabile includere la prospettiva diretta del paziente nella valutazione dello stato di salute, essendo egli stesso, e non il medico, l'unico in grado di giudicare realmente la propria QOL (3).
Qualità della vita (QOL), qualità della vita salute correlata (dall'inglese Health Related Quality of Life - HRQOL), esiti riferiti dal paziente (PROs), sono espressioni ormai ricorrenti nella letteratura scientifica in campo medico. La qualità della vita è definita dall'OMS come *la percezione soggettiva che un individuo ha della propria posizione nella vita, nel contesto di una cultura e di un insieme di valori nei quali egli vive, anche in relazione ai propri obiettivi, aspettative e preoccupazioni*. È un concetto multidimensionale, che non si presta ad essere inquadrato in modo netto, anche perché le singole dimensioni che lo compongono e il loro peso relativo possono essere significativamente diversi da un individuo all'altro e possono variare nel tempo per uno stesso individuo (4).
La HRQOL è l'insieme degli aspetti qualitativi della vita dell'individuo correlabili ai domini della malattia e della salute e pertanto modificabili dalla medicina (5). In particolare, il concetto di HRQOL si riferisce all'impatto che una malattia e la sua terapia hanno sulla funzionalità di un individuo e sulla sua percezione di benessere fisico, mentale e sociale (6).

QUALITÀ DELLA VITA NEL LES

Dagli anni '50 ad oggi, la prognosi dei pazienti con LES è notevolmente migliorata, passando da una sopravvivenza inferiore al 50% a 5 anni, ad una sopravvivenza a 10 anni dell'85% circa, nei primi anni 2000 (7).
Tuttavia, al miglioramento della sopravvivenza non è corrisposto un analogo miglioramento della qualità di vita. Come è facile immaginare, i pazienti affetti da LES presentano una QOL signi-

ficativamente peggiore rispetto ai controlli sani, comparati per sesso e per età (8, 9), ma anche rispetto a pazienti affetti da altre patologie croniche. Nel 2005, Jolly et al. hanno confrontato i risultati dell'SF-36 di 90 pazienti con LES con quelli di una popolazione di confronto di pazienti affetti da altre patologie croniche (ipertensione arteriosa, diabete mellito, scompenso cardiaco, infarto del miocardio e depressione). Dai risultati di questo lavoro è emerso che i pazienti con LES presentavano punteggi indicativi di peggiore QOL in tutti i domini dell'SF-36 rispetto ai pazienti affetti da ipertensione arteriosa, diabete mellito o infarto del miocardio; inoltre, i pazienti con sindrome depressiva riportavano una QOL peggiore, rispetto ai pazienti con LES, solo relativamente ai domini della salute mentale e del ruolo legato allo stato emotivo, mentre per tutti gli altri domini dell'SF-36 avevano una HRQOL comparabile o addirittura migliore rispetto ai pazienti con LES. Dunque, da questi dati emerge come il LES sembra determinare un impatto significativamente maggiore sulla HRQOL, rispetto ad altre patologie croniche, e in più giovane età (10).

È noto, inoltre, che il LES abbia un impatto diverso sullo stato di salute anche rispetto ad altre patologie reumatiche croniche quali, per esempio, all'artrite reumatoide (AR) e ad altre patologie reumatiche non infiammatorie (11, 12).

Inoltre, se si confrontano pazienti affetti da AR con pazienti affetti da LES in condizione di remissione stabile, i primi sembrano raggiungere migliori livelli di HRQOL, valutata con l'SF-36, rispetto ai secondi (13, 14).

Tra i molti fattori che influenzano la HRQOL dei pazienti con LES devono essere considerate anche le terapie e i loro potenziali effetti collaterali. Per esempio, un lavoro ha confrontato la QOL dei pazienti con nefrite lupica attiva, trattati con Micofenolato Mofetile (MMF) e con Ciclofosfamide (CFX) come terapia di induzione. A parità di tasso di remissione raggiunta (83,3% in entrambi i gruppi), i pazienti trattati con MMF hanno riportato punteggi più alti in tutti i domini dell'SF-36, con una differenza statisticamente significativa soprattutto per minor *fatigue*, minore limitazione del funzionamento fisico e sociale e migliore stato psicologico. In particolare, i pazienti hanno dichiarato di essere preoccupati dell'alopecia, delle alterazioni del ciclo mestruale, del rischio di infezioni e dello sviluppo di un aspetto cushingoide (15). Un impatto probabilmente anche maggiore sulla HRQOL è determinato dalla terapia steroidea cronica (16-18).

Questo crescente interesse, dunque, nel cogliere l'impatto che le terapie hanno sullo stato di salute del paziente con LES ha recentemente portato all'elaborazione di un questionario specifico, il *Lupus Satisfaction Questionnaire* (LSQ), che punta a valutare la soddisfazione del paziente riguardo al trattamento e all'assistenza medica ricevuti (19). Gli stessi autori hanno anche sviluppato un questionario mirato a cogliere i benefici, gli effetti collaterali e l'impatto in generale della terapia steroidea sul paziente: il *Systemic Lupus Erythematosus Steroid Questionnaire* (SSQ) (20).

Dunque, se da un lato, per i farmaci tradizionali, si tenta di limitare il più possibile l'impatto negativo sulla QOL dei pazienti; dall'altro, per i nuovi farmaci per il LES, si punta a dimostrare la loro efficacia nel migliorare, non solo l'attività di malattia, ma anche la HRQOL. Questo è successo per esempio per il belimumab, anticorpo monoclonale anti-BlyS che ha recentemente ricevuto l'approvazione per il LES, che ha dimostrato nei *trial* registrativi di essere in grado di migliorare in modo significativo, rispetto al gruppo di controllo, i punteggi dell'SF-36 e del FACIT alla 52ª settimana di trattamento (21).

MISURE DI QUALITÀ DELLA VITA NEL LES

Gli strumenti per la misurazione della HRQOL sono tradizionalmente suddivisi in due categorie: questionari generici e questionari specifici, per malattia, sintomo o condizione.

Questionari generici

I primi questionari generici furono ideati per condurre sondaggi nella popolazione generale e solo in un secondo momento sono stati impiegati in ambito clinico. Tra i questionari generici più diffusi ci sono: lo Short-Form 36 (SF-36), l'EQ-5D (*European QoL scale*), il WHOQOL-Bref (*World Health Organization quality of life scale*), l'NHP (*Nottingham Health Profile*) e il SIP (*Sickness Impact Profile*). Di questi, i primi tre sono stati validati anche nei pazienti con LES (6).

Il più utilizzato, nei *trial* clinici e negli studi osservazionali in pazienti con LES, è senza dubbio l'SF-36. È stato validato per il LES nel 1997 (22) ed il suo utilizzo per questa patologia è raccomandato dal gruppo SLICC (*Systemic Lupus International Collaborating Clinics*) (23). Inoltre,

il gruppo SLICC ha considerato l'SF-36 migliore dell'SF-20 per la somministrazione nel LES in virtù della sua capacità di cogliere la dimensione dell'affaticamento (scala VT) (24). Tuttavia, l'SF-36 non include domini importanti per i pazienti con LES, come i disturbi del sonno, le relazioni intime e l'aspetto fisico (25-28).
Inoltre, non emergono dalla letteratura evidenze univoche circa la sensibilità dell'SF-36 nel cogliere le variazioni della QOL nei pazienti affetti da LES. Infatti, se in uno studio di Urowitz et al., questo strumento sembra essere sufficientemente sensibile nei primi anni di malattia (29), viceversa il questionario non sembra essere altrettanto sensibile alle variazioni della QOL nei pazienti con malattia di lunga durata (30).

Questionari specifici
Al fine di superare i limiti dei questionari generici, e in particolare per la valutazione di *outcome* importanti in determinate popolazioni di pazienti, sono stati sviluppati più recentemente questionari specifici per patologia.
Negli ultimi 15 anni, sono stati sviluppati numerosi questionari LES-specifici per la valutazione della HRQOL: SLEQOL (2005), LupusQoL (2007), L-QOL (2009), LupusPRO (2012), LIT (2014).
Il primo tra questi questionari è stato il "systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life" (SLEQOL), sviluppato e validato in lingua inglese nel 2005 da Leong et al. (31) Il questionario è costituito da 40 *item* riguardanti 6 domini (funzione fisica, attività, sintomi, trattamento, umore e immagine di sé). Il questionario LES-specifico che è stato maggiormente validato è il questionario LupusQOL (32). Il questionario include 34 *item*, riguardanti 8 domini (salute fisica, salute emotiva, immagine corporea, dolore, pianificazione, *fatigue*, relazioni intime, carico per gli altri) (33, 34).
Il questionario L-QOL è stato sviluppato nel 2008 da Doward et al. (35) sulla base di interviste a 50 pazienti affetti da LES. Comprende 25 *item* riguardanti i domini della cura di sé, della *fatigue* e delle reazioni emotive. Più recentemente, nel 2012, è stato ideato un nuovo questionario malattia-specifico da Jolly et al. il LupusPRO (36). È stato sviluppato a partire dal *feedback* di pazienti statunitensi, di un gruppo etnicamente eterogeneo e comprendente persone di entrambi i sessi. Il questionario comprende 44 *item* relativi sia alla HRQOL che alla QOL non-salute correlata. Nel 2014, dal Lupus PRO, è stato derivato un questionario più breve, il Lupus Impact Tracker (LIT) (37), costituito da sole 10 domande e che, diversamente dalle altre misure della HRQOL, fornisce un punteggio unico che descrive l'impatto globale del LES sulla qualità di vita del paziente.
Il diretto confronto delle proprietà psicometriche dei questionari di misura della HRQOL è difficile da eseguire, sia per le differenti metodologie di sviluppo che per i diversi aspetti della HRQOL che essi valutano. Per quanto riguarda il LES, ad oggi, i questionari malattia-specifici, multi-dimensionali sembrano i più adatti ad essere utilizzati negli studi clinici perché valutano aspetti specifici della malattia e quindi ci si aspetta che siano più sensibili ai cambiamenti. Rimane tuttavia raccomandato l'utilizzo di questionari generici in associazione a questionari malattia-specifici per poter valutare aspetti complementari della HRQOL (38).

BIBLIOGRAFIA

1. McKenna SP. Measuring patient-reported outcomes: moving beyond misplaced common sense to hard science. BMC medicine. 2011; 9: 86.
2. Stamm TA, Bauernfeind B, Coenen M, et al. Concepts important to persons with systemic lupus erythematosus and their coverage by standard measures of disease activity and health status. Arthritis and rheum. 2007; 57: 1287-95.
3. Sullivan M. The new subjective medicine: taking the patient's point of view on health care and health. Social science & medicine. 2003; 56: 1595-604.
4. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. Psychol medicine. 1998; 28: 551-8.
5. Cella DF. Quality of life: concepts and definition. J of pain and symptom man. 1994; 9: 186-92.
6. Panopalis P, Clarke AE. Quality of life in systemic lupus erythematosus. Clin Dev Immunol. 2006; 13: 321-4.
7. Urowitz MB, Gladman DD, Tom BD, Ibañez D, Farewell VT. Changing patterns in mortality and disease outcomes for patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2008; 35: 2152-8.
8. A. Schmeding, M. Schneider. Fatigue, health-related quality of life and other patient-reported outcomes in Systemic Lupus Erythematosus. Best Pract & Res Clin Rheumatol. 2013; 27: 363-75.
9. Rinaldi S, Doria A, Salaffi M, et al. et al. Health-related quality of life in Italian patients with systemic lupus erythematosus. I. Relationship between physical and mental dimension and impact of age. Rheumatology. 2004; 43: 1574-9.
10. Jolly M. How does quality of life of patients with systemic lupus erythematosus compare with that of other common chronic illnesses? J Rheumatol. 2005; 32: 1706-8.
11. Chaigne B, Finckh A, Alpizar-Rodriguez D, et al. Differential impact of systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis on health-related quality of life. Qual Life Res. 2017; 26: 1767-75.

12. Wolfe F, Michaud K, Li T, Katz RS. EQ-5D and SF-36 quality of life measures in systemic lupus erythematosus: comparisons with rheumatoid arthritis, noninflammatory rheumatic disorders, and fibromyalgia. J Rheumatol. 2010; 37: 296-304.
13. Pascual-Ramos V, Contreras-Yáñez I, Valencia-Quiñones KR, Romero-Díaz J. Rheumatoid arthritis patients achieved better quality of life than systemic lupus erythematosus patients at sustained remission. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36: 619-26.
14. Gallop K, Nixon A, Swinburn P, Sterling KL, Naegeli AN, Silk ME. Development of a conceptual model of health-related quality of life for systemic lupus erythematosus from the patient's perspective. Lupus. 2012; 21: 934-43.
15. Tse KC, Tang CS, Lio WI, Lam MF, Chan TM. Quality of life comparison between corticosteroid - and - mycofenolate mofetil and corticosteroid- and-oral cyclophosphamide in the treatment of severe lupus nephritis. Lupus. 2006; 15: 371-9.
16. Choi ST, Kang JI, Park IH ET AL. Subscale analysis of quality of life in patients with systemic lupus erythematosus: association with depression, fatigue, disease activity and damage. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30: 665-72.
17. Thumboo J, Fong KY, Chan SP, et al. A prospective study of factors affecting quality of life in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2000; 27: 1414-20.
18. Almehed K, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Health-related quality of life in systemic lupus erythematosus and its association with disease and work disability. Scand journal of rheumatol. 2010; 39: 58-62.
19. Mathias SD, Berry P, Pascoe K, et al. Treatment Satisfaction in Systemic Lupus Erythematosus: Development of a Patient-Reported Outcome Measure. J Clin Rheumatol. 2017; 23: 94-101.
20. Mathias SD, Berry P, De Vries J, et al. Development of the Systemic Lupus Erythematosus Steroid Questionnaire (SSQ): a novel patient-reported outcome tool to assess the impact of oral steroid treatment. Health Qual Life Outcomes. 2017; 15: 43.
21. Strand V, Levy RA, Cervera R, et al. Improvements in health-related quality of life with belimumab, a B-lymphocyte stimulator-specific inhibitor, in patients with autoantibody-positive systemic lupus erythematosus from the randomised controlled BLISS trials. Ann Rheum dis. 2014; 73: 838-44.
22. Stoll T, Gordon C, Seifert B, et al. Consistency and validity of patient administered assessment of quality of life by the MOS SF-36; its association with disease activity and damage in patients with systemic lupus erythematosus. J rheumatology. 1997; 24: 1608-14.
23. Gladman D, Urowitz M, Fortin P, et al. Systemic Lupus International Collaborating Clinics conference on assessment of lupus flare and quality of life measures in SLE. Systemic Lupus International Collaborating Clinics Group. J rheumatology. 1996; 23: 1953-5.
24. Strand V, Gladman D, Isenberg D, Petri M, Smolen J, Tugwell P. Outcome measures to be used in clinical trials in systemic lupus erythematosus. J Rheumatology. 1999; 26: 490-7.
25. Stamm TA, Bauernfeind B, Coenen M, et al. Concepts important to persons with systemic lupus erythematosus and their coverage by standard measures of disease activity and health status. Arthritis and rheum. 2007; 57: 1287-95.
26. Curry SL, Levine SB, Corty E, Jones PK, Kurit DM. The impact of systemic lupus erythematosus on women's sexual functioning. J Rheumatology. 1994; 21: 2254-60.
27. Moses N, Wiggers J, Nicholas C, Cockburn J. Prevalence and correlates of perceived unmet needs of people with systemic lupus erythematosus. Patient ed and couns. 2005; 57: 30-8.
28. Holloway L, Humphrey L, Heron L, et al. Patient-reported outcome measures for systemic lupus erythematosus clinical trials: a review of content validity, face validity and psychometric performance. Health and quality of life outcomes. 2014; 12: 116.
29. Urowitz M, Gladman DD, Ibañez D, et al. Changes in quality of life in the first 5 years of disease in a multicenter cohort of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res. 2014; 66: 1374-9.
30. Kuriya B, Gladman DD, Ibañez D, Urowitz MB Quality of life over time in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2008; 59: 181-5.
31. Leong KP, Kong KO, Thong BY et al. Development and preliminary validation of a systemic lupus erythematosus-specific quality-of-life instrument. Rheumatology. 2005; 44: 1267-76.
32. McElhone K, Abbott J, Shelmerdine J, et al. Development and validation of a disease-specific health-related quality of life measure, the LupusQol, for adults with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007; 57: 972-9.
33. Jolly M, Pickard AS, Wilke C, et al. Lupus-specific health outcome measure for US patients: the LupusQoL-US version. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 29-33.
34. Conti F, Perricone C, Reboldi G, et al. Validation of a disease-specific health-related quality of life measure in adult Italian patients with systemic lupus erythematosus: LupusQoL-IT. Lupus. 2014; 23: 743-51.
35. Doward LC, McKenna SP, Whalley D et al. The development of the LupusQoL: a quality-of-life instrument specific to systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 196-200.
36. Jolly M, Pickard AS, Block JA, et al. Disease-specific patient reported outcome tools for systemic lupus erythematosus. Semin Arthritis Rheum. 2012; 42: 56-65.
37. Jolly M, Garris CP, Mikolaitis RA, et al. Development and validation of the Lupus Impact Tracker: a patient-completed tool for clinical practice to assess and monitor the impact of systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res. 2014; 66: 1542-50.
38. Strand V, Chu AD. Generic versus disease-specific measures of health-related quality of life in systemic lupus erythematosus. J Rheumatology. 2011; 38: 1821-3.

IMMUNOSUPPRESSANT DISCONTINUATION AND RISK OF SUBSEQUENT FLARE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: INCIDENCE AND PREDICTORS

M. ZEN, F. SACCON, M. LAROSA, M. GATTO, F. BENVENUTI, L. IACCARINO, A. DORIA

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

Background. Data on immunosuppressant (IS) discontinuation in patients with Systemic Lupus Erythematosus (SLE) who achieved remission are scarce and the balance between benefits of IS discontinuation and the risk of subsequent flare has not been elucidated yet.
Objectives. To evaluate the proportion of SLE patients who discontinued IS and to assess the predictors of a subsequent flare.
Methods. All patients followed in our Lupus Center from 1990 to 2017 and seen at least once in 2017 were considered. Patients treated with IS over their disease course who discontinued IS were studied. Reasons for discontinuation were categorized as: remission (defined by clinical SLE disease activity Index, SLEDAI=0) or poor compliance/intolerance. Flares were defined according to SLEDAI Flare Index. Predictors of subsequent flare and of time-to-flare were analyzed by multivariate logistic regression and Cox regression, respectively. Analyses were performed by SPSS software, Version 25.
Results. A total of 454 patients were evaluated: 297 patients were ever treated with IS (65.4%). IS were discontinued in 106 patients (35.7%): mycophenolate (50, 47.2%), azathioprine (27, 25.5%), cyclophosphamide (11, 10.4%), methotrexate (10, 9.4%), and cyclosporine (8, 7.5%).
83/106 patients (78.4%) discontinued IS due to remission, 39±28 months after remission achievement. 18/83 patients (21.6%) experienced a flare after IS discontinuation (9/55 patients with nephritis, 5/10 with arthritis, 2/9 with skin involvement, 1/3 with neuroSLE, 1/4 with haematological involvement), 65±52 months after IS discontinuation. Conversely, 17/23 patients (73.9%, p<0.001) who discontinued IS due to poor compliance/intolerance relapsed, 22±16 months after IS discontinuation (p=0.002).
Among remitted patients, those with arthritis were more likely to flare (OR 4.61, 95% CI 1.16-18.29, p=0.035), whereas those who were on IS due to nephritis had a lower risk of flare compared with patients with other manifestations (16.4% vs 32.1%, OR 0.58, 95% CI 0.32-0.98, p=0.049). A shorter duration of remission at IS discontinuation was associated with disease relapse (p=0.006), while antimalarials intake was associated with a lower risk of flare (OR 0.22, 95% CI 0.07–0.73, p=0.015). No clinical features over the disease course were associated with flare occurrence.
At multivariate analysis, antimalarial use after IS discontinuation was the strongest independent protective factor against disease relapse (OR 0.22, 95% CI 0.05-0.85, p=0.029). Cox regression analysis showed that induction therapy with cyclophosphamide (OR 0.22, 95% CI 0.07-0.66, p=0.007) and antimalarials intake (OR 0.18, 95% CI 0.06-0.53, p=0.002) were predictive of longer time-to-flare.
Conclusions. One third of our patients treated with IS discontinued the drug during follow-up. Patients who discontinued IS due to remission had a lower probability of flare than those who discontinued due to poor compliance/intolerance. The use of antimalarials was independently associated with a significant decrease in the risk of flare.

Keywords: *Remissione, Sospensione della terapia, Riacutizzazione.*

PROGNOSTIC ROLE OF TUBULO-INTERSTITIAL INFILTRATE IN PATIENT AFFECTED BY LUPUS NEPHRITIS

V.A. PACUCCI, F.R. SPINELLI, K. GANNAKAKIS, S. TRUGLIA, F. CECCARELLI, F. MORELLO, C. GARUFI, S. COLAFRANCESCO, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

Sapienza Università di Roma

Aim of the study. Lupus nephritis (LN) occurs up to 50% of patients affected by Systemic Lupus Erythematosus (SLE). Kidney biopsy represents the gold standard to assess diagnosis, classification of LN and to formulate a prompt treatment in SLE patients. The presence of inflammatory infiltrate in glomeruli and/or in tubulo-interstitium plays an important role in terms of prognosis and response to therapy. The aim of the study was to correlate the clinical and laboratory findings and the response to therapy with presence of glomerular and/or interstitial infiltrate in kidney section of patients with a biopsy-proven LN.

Methods. Kidney sections of patients with SLE undergoing a renal biopsy for diagnostically purpose were studied; LN was diagnosed according to the 2003 International Society of Nephrology/ Renal Pathology Society classification criteria. Clinical, laboratory and histological data were collected in a standardized, computerized and electronically filled form, including demographics, past medical history, autoantibody profile, previous and concomitant treatments. We assessed the disease activity by using SLEDAI-2K and remission in response to therapy was defined as the absence of renal impairment and as a score 0 of renal SLEDAI (proteinuria <500 mg/24 hours, absence of hematuria and urinary casts). All patients underwent to cyclophosphamide ("Euro-lupus protocol") or mycophenolate treatment. Predictive value of the presence of interstitial infiltrate on renal remission was evaluated. The results were expressed as mean±standard deviation (SD) depending on the distribution of the variables; statistical analysis was made by Chi-square test. The values of $P<0.05$ were considered statistically significant.

Results. We evaluated 53 kidney samples from patients with LN (F:M =51:2, mean age at biopsy±SD years 35±7.7; mean disease duration at date of biopsy ±SD 8±8.3 years). Class IV (46%) was the most common class, followed by class III (29%), class II (13%), class V (11.5%) and class VI (0,5%). Tubulo-interstitial infiltrate was found in 33 kidney specimens. We identify a well-defined infiltrate pattern with germinal centres (GC)-like features in 13 renal samples (Fig.

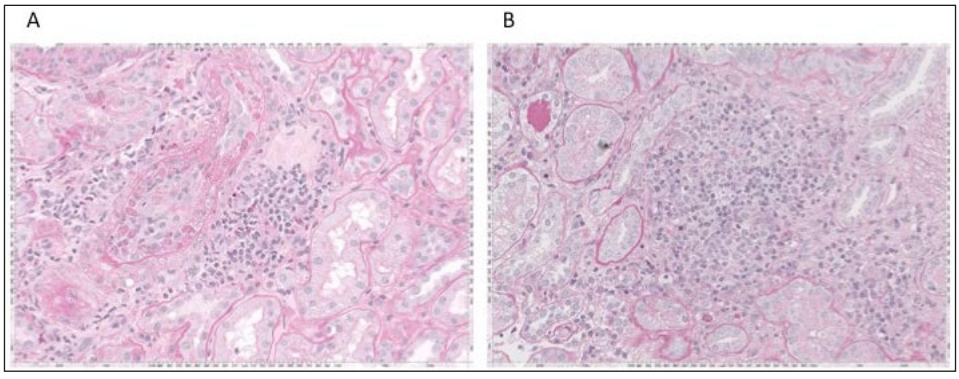


Figure 1 - Biopsy specimens of two different patients with LN and inflammatory tubolo-intestinal infiltrate. Diffuse inflammatory insterstitium-infiltrate (A) and with follicular features (B) (PAS 20x).

1). The mean follow up±SD was 6±3.8 years. The tubulo-insterstitial infiltrate, either diffuse or with GC-like feature, was negatively correlated with renal remission (P=0.03).
Conclusions. Assessment and management of patients with LN are greatly facilitated by information obtained by renal biopsy. In the present study we demonstrate that the presence of tubulo-interstital infiltrate is associated with a worse outcome in response to therapy. Our data highlight the importance of tubulo-interstitium disease, scarcely considered in the current classification criteria, since it represents a key point to predict long-term prognosis.

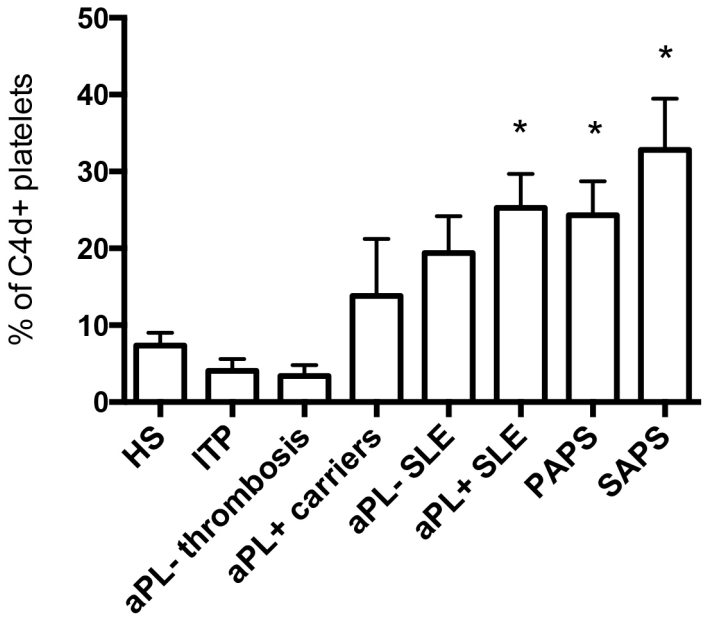
Keywords: *Systemic Lupus Erythematosus, Lupus nephritis, Tubulo-interstitial infiltrate.*

ATTIVAZIONE DELLA VIA DEL COMPLEMENTO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: VALUTAZIONE DELL'ESPRESSIONE DEL PRODOTTO DI ATTIVAZIONE COMPLEMENTARE C4d SULLA SUPERFICIE DI PIASTRINE DA SANGUE PERIFERICO

M. GEROSA[1], P.A. LONATI[2], M. SCAVONE[3], M.O. BORGHI[1,2], G.M. PODDA[3], E.A. FEMIA[3], W. BARCELLINI[4], M. CATTANEO[3], P.L. MERONI[2]

[1]Università degli studi di Milano, Divisione di Reumatologia Clinica ASST Gaetano Pini CTO, Milano;
[2]Laboratorio di Immunoreumatologia, Istituto Auxologico Italiano, Milano;
[3]DISS, Università degli Studi di Milano, Milano;
[4]Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Background. Il ruolo dell'attivazione complementare nella patogenesi del Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è ampiamente riconosciuto; diversi studi hanno dimostrato che pazienti con LES mostrano alti livelli del prodotto di degradazione complementare C4d adeso su linfociti, piastrine ed eritrociti. Alti livelli di C4d adeso alle piastrine sono stati associati ad un maggior rischio di trombosi nei pazienti con LES. Numerosi dati in letteratura suggeriscono che il complemento giochi un ruolo di primo piano nella patogenesi della trombosi nei pazienti con sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi primitiva (PAPS). Gli anticorpi anti-beta2glicoproteina I (anti-b2GPI) sono considerati i principali anticorpi patogenetici nella APS e sono stati dimostrati essere in grado di legare le piastrine e di potenziare sia l'attivazione che l'aggregazione di piastrine attivate nei pazienti APS.
Scopo del nostro studio è stato quello di valutare i livelli di deposito di C4d su piastrine in diversi subset clinici di pazienti con positività per anti-fosfolipidi (aPL) ed inoltre di valutare se MBB2, un anticorpo monoclonale anti-b2GPI è in grado di indurre deposito di C4d su piastrine da donatore sano.
Metodi. Livelli di C4d adeso alle piastrine sono stati determinati in 23 APS primitive (PAPS), 9



APS secondarie a LES (SAPS), 19 LES aPL+, 8 carrier aPL+ asintomatici e nelle seguenti popolazioni di controllo: 16 LES attivi aPL(-), 11 pazienti con piastrinopenia autoimmune (ITP), 5 pazienti con trombosi venose o arteriose aPL negativi e 26 soggetti sani (HS). Inoltre, campioni di sangue in irudina da 12 HS sono stati incubati in vitro con o senza MBB2 e/o TRAP (thrombin receptor activating peptide) a 37°C per 20 min. Il deposito di C4d sulle piastrine è stato determinato in citofluorimetria usando un anticorpo monoclonale umano anti-C4d in combinazione con specifici markers di superficie (CD42b and CD62p).

Risultati. La percentuale di piastrine C4d+ in PAPS (24%), LES aPL+ (25%) e SAPS (33%) era significativamente più alta rispetto a quella osservata in ITP (4%), LES aPL negativi (19%), carriers aPL+ (14%), pazienti con trombosi aPL negativi (3%) e HS (7%) ($p<0.0001$). Dopo incubazione in vitro di sangue intero da HS con TRAP e MBB2, il deposito di C4d sulle piastrine era significativamente più alto (3.6%) di quello osservato su piastrine incubate con solo MBB2 (1.5%) ($p=0.002$).

Conclusioni. Questi dati suggeriscono che nei pazienti con APS, nonostante valori di C3 e C4 generalmente nella norma, vi sia un'attivazione della via del complemento. Ulteriori studi potranno chiarire se C4d potrà rappresentare un marker diagnostico/prognostico di secondo livello per una miglior stratificazione del rischio nei pazienti con APS. Inoltre, gli studi in vitro su piastrine stimolate con TRAP suggeriscono che gli aPL, in particolare gli anti-b2GPI, legandosi alle piastrine, possano indurre attivazione della via complementare partecipando alla patogenesi della trombosi nei pazienti con APS.

Keywords: *Via del complemento, Piastrine, APS.*

AUMENTO DEI LIVELLI DI ERIPTOSI IN ERITROCITI TRATTATI CON ANTICORPI PURIFICATI DA PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI ANTICORPI ANTI-FOSFOLIPIDI (APS) PRIMARIA: POSSIBILE RUOLO DELL'ERIPTOSI NELLA PATOGENESI DELL'APS

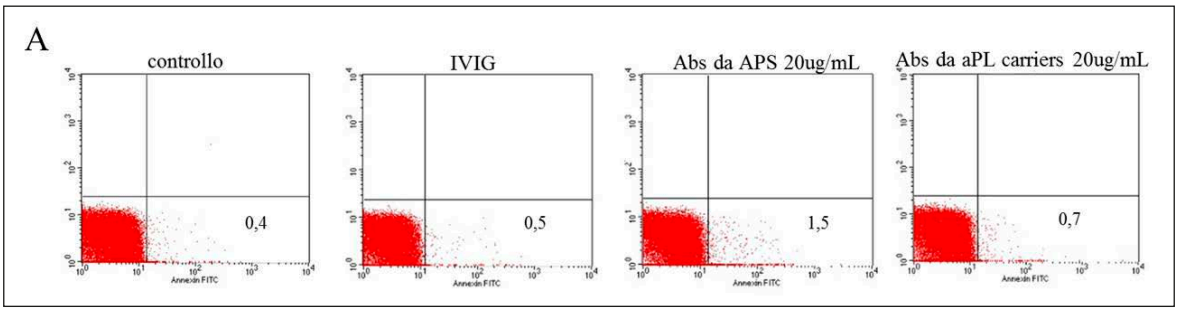
M. VOMERO, T. COLASANTI, C. BARBATI, F. CECCARELLI, A. FINUCCI, C. PENSA, F.R. SPINELLI, C. PERRICONE, L. NOVELLI, M. SPEZIALI, A.I. CELIA, L. MASSARO, S. TRUGLIA, F. CONTI, G. VALESINI, C. ALESSANDRI

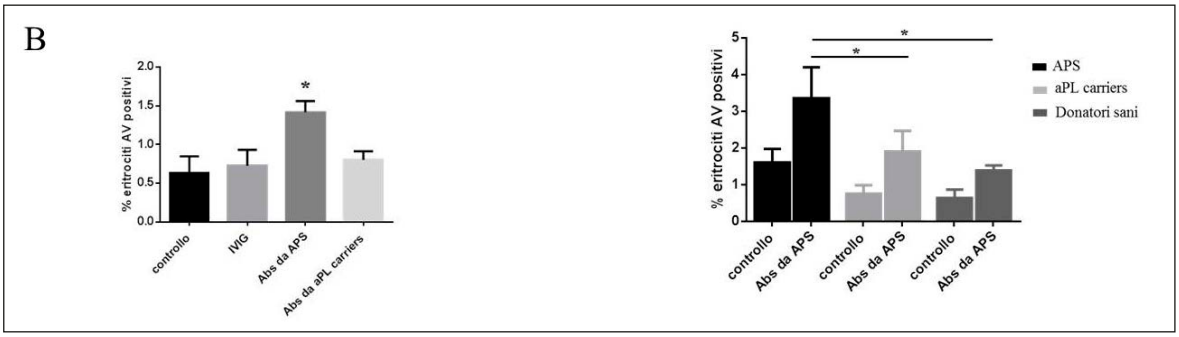
Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Gli eritrociti, per anni considerati spettatori passivi della coagulazione, stanno recentemente emergendo per il loro coinvolgimento in diversi meccanismi cellulari inclusi eventi infiammatori. Nonostante l'assenza del nucleo e la mancanza degli elementi cruciali del meccanismo apoptotico, sviluppano un processo di "autodistruzione" denominato eriptosi, caratterizzato dall'esternalizzazione della fosfatidilserina (PS). È stato recentemente dimostrato che gli eritrociti che espongono la PS sono in grado di aderire alle cellule endoteliali delle pareti vascolari causando una compromissione della circolazione. Inoltre, i nostri dati preliminari dimostrano come l'eriptosi spontanea sia significativamente più elevata nei pazienti affetti da sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) primaria rispetto ai donatori sani e a soggetti con positività anticorpale ma assenza di manifestazioni cliniche (aPL carriers), suggerendo un possibile coinvolgimento dell'eriptosi nell'aumentato rischio di episodi trombotici. Al fine di approfondirne il meccanismo patogenetico, in questo studio abbiamo valutato l'effetto in vitro di anticorpi purificati sia da pazienti con APS primaria che da aPL carriers sull'attivazione dell'eriptosi.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 30 pazienti con APS primaria (M/F 7/23, età media 50,5±8,2 anni) e 17 aPL carriers (M/F 4/13, età media 48,6 ± 8,3 anni). Inoltre 20 donatori sani sono stati usati come gruppo di controllo. I globuli rossi, isolati da sangue intero mediante centrifugazione, sono stati trattati con anticorpi purificati dal siero dei pazienti APS e degli aPL carriers tramite precipitazione in solfato di ammonio. In seguito a 4 ore di incubazione, la percentuale di eritrociti eriptotici esprimenti la PS e leganti l'annessina V (AV) è stata valutata mediante citometria a flusso.

Risultati. Eritrociti di donatori sani trattati con anticorpi isolati da pazienti APS primaria alla concentrazione di 20 µg/mL hanno mostrato un aumento significativo dei livelli di eriptosi (Fi-





gura 1A, *p=0.02). Al contrario, la percentuale di eritrociti che espongono la fosfatidilserina è risultata essere invariata in seguito ad incubazione di 4 ore con gli anticorpi purificati dagli aPL carriers. Allo stesso modo, le immunoglobuline per via endovenosa (IVIG), utilizzate come controllo, non hanno causato alcuna variazione della percentuale di eritrociti eriptotici. Risultati analoghi sono stati ottenuti con eritrociti ottenuti sia da pazienti APS che aPL carriers ad indicare come gli anticorpi siano responsabili di tale fenomeno. Inoltre, in seguito al trattamento con anticorpi da soggetti con APS primaria, l'attivazione dell'eriptosi è risultata significativamente più elevata negli eritrociti dei pazienti rispetto agli eritrociti sia dei donatori sani che degli aPL carriers (Fig. 1B, *p<0.05).

Conclusioni. In questo studio abbiamo dimostrato un nuovo aspetto patogenetico dell'APS basato sulla capacità degli anticorpi isolati dai pazienti, e non quelli degli aPL carriers, di stimolare l'eriptosi. Tali risultati suggeriscono un possibile contributo di questo processo nelle manifestazioni cliniche della malattia.

Keywords: *Eritrociti, Morte cellulare, Anticorpi.*

ARTRITE REUMATOIDE, PATOGENESI E BIOMARKERS

Moderatori: F. Conti (Roma)*, C. Montecucco* (Pavia)

- Il ruolo del fattore reumatoide oggi
  Relatore: *A. Manzo* (Pavia)

- Epigenetica ed artrite reumatoide
  Relatore: *S. Alivernini* (Roma)

- Il microbioma e l'artrite reumatoide
  Relatore: *F. Ciccia* (Palermo)

COMUNICAZIONI

- Le piastrine contribuiscono al danno articolare nell'artrite reumatoide mediante l'incremento della produzione di MMP-2
  G. Cafaro, E. Petito, E. Falcinelli, S. Momi, O. Bistoni, E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, P. Gresele, R. Gerli
  (Perugia)

- IKZF1 (IKAROS) e IKZF3 (AIOLOS) sono espressi nella membrana sinoviale dei pazienti con artrite reumatoide (AR) precoce e sono associati con la presenza di aggregati linfoidi
  M. Congia[1], F. Rivellese[2], D. Mauro[2], M. Bombardieri[2], M. Lewis[2], A. Cauli[1], C. Pitzalis[2]
  (Cagliari[1], Londra – UK[2])

IL RUOLO DEL FATTORE REUMATOIDE OGGI

A. MANZO

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

L'artrite reumatoide (AR) è una poli-sinovite cronica destruente caratterizzata da associazione variabile con autoanticorpi rivolti verso target non organo-specifici. Tra questi, la porzione Fc delle immunoglobuline (fattore reumatoide, FR) e proteine self modificate a livello post-traduzionale attraverso processi di citrullinazione, carbamilazione o acetilazione.

Pure essendo l'AR, da decenni, classificata come malattia immuno-mediata, solo recentemente è stato possibile identificare un potenziale ruolo diretto della componente autoanticorpale nella cascata patogenetica. Evidenze nell'uomo a supporto di questo concetto derivano in particolare da studi condotti sugli anticorpi anti peptidi citrullinati (ACPA), comprovanti l'esistenza di fenomeni di diversificazione immunologica (1-3) e biochimica (4) in fase pre-clinica in prossimità dell'esordio di malattia. Tra questi, il profilo di glico-peptidico della porzione Fc delle IgG caratterizzato da modificazioni compatibili con un'implementata funzione pro-infiammatoria (4). Ulteriori studi hanno anche suggerito la capacità degli ACPA di promuovere lo stimolo nocicettivo (5), la differenziazione osteoclastica (6) e l'attivazione stromale (7), identificando quindi un razionale biologico al noto riscontro clinico-radiografico di associazione con forme più aggressive ed erosive (8).

Meno definiti risultano, d'altro canto, la collocazione patologica, le dinamiche di espressione e il significato clinico del FR in corso di malattia. È noto infatti come una risposta umorale nei confronti delle immunoglobuline self possa essere riconosciuta sia in individui sani che in condizioni patologiche non autoimmuni quali infezioni di natura batterica, virale o parassitaria. Sulla base di queste osservazioni e di numerose evidenze sperimentali dirette, è stato quindi ipotizzato come alcuni dei meccanismi alla base della produzione di FR possano in realtà rappresentare una componente fisiologica della risposta immune protettiva, finalizzata in particolare alla rimozione di immunocomplessi (9) e/o all'amplificazione della presentazione antigenica (10).

Il FR in condizioni fisiologiche e in corso di AR può però presentare differenze, sia dal punto di vista quantitativo che qualitativo-molecolare (11), relazionabili a modificazioni anche nell'affinità e specificità di legame. Sulla base di queste evidenze, delle sue dinamiche di espressione e in considerazione della sua forte associazione con altri sistemi autoanticorpali, è stato quindi suggerito come il FR possa in realtà giocare un ruolo fondamentale in corso di artrite, partecipando alla cascata infiammatoria e osteolesiva, attraverso azioni dirette e/o sinergistiche.

Pur essendo vari aspetti del processo ancora oggetto di indagine, vi sono ad oggi numerose evidenze sperimentali e cliniche che supportano questa ipotesi. Il FR IgM ha mostrato capacità di incrementare la capacità degli immunocomplessi contenenti ACPA di stimolare la produzione citochinica dei macrofagi *in vitro* (12) e di attivare la cascata complementare (13). Dal punto di vista clinico, in linea con queste osservazioni, la doppia positività ACPA-RF è stata associata a una più elevata infiammazione sistemica e attività di malattia rispetto a pazienti con positività singola (14). La presenza concomitante di ACPA e FR ha inoltre dimostrato un legame con malattia più erosiva con evidenza di effetti additivi dei due sistemi autoanticorpali sul numero e dimensione delle erosioni (15). Dal punto di vista sistemico, la positività ACPA e alti titoli di FR sono stati anche relazionati a livelli inferiori di massa ossea a livello lombare e femorale in pazienti con malattia precoce prima del trattamento (16).

Malgrado queste evidenze, vari aspetti di notevole interesse patologico e clinico rimangono ancora poco chiarificati.

Alcuni, tra i principali:

1) l'effettivo spettro di applicabilità dell'analisi del FR (anche in combinazione con altri sistemi autoanticorpali) in diverse fasi di malattia come sorgente di biomarcatori predittivi;
2) le dinamiche immunologiche di produzione del FR in relazione ad eventi subclinici;
3) il significato biologico ed effetto del processo di sieroconversione (naturale e/o farmacoindotto) nell'AR in relazione all'*outcome*. È prevedibile come la definizione di questi aspetti potrà offrire importanti contributi alla nostra comprensione del processo patogenetico dell'AR e dell'effettivo potenziale di utilizzo della risposta autoimmune in ambito sia prognostico che terapeutico.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. 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: 1554-61.
3. Sokolove J, Bromberg R, Deane KD, et al. Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis. PLoS. 2012; 7: e35296.
4. Rombouts Y, Ewing E, van de Stadt LA, et al. Anti-citrullinated protein antibodies acquire a pro-inflammatory. Fc glycosylation phenotype prior to the onset of rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 234-41.
5. Wigerblad G, Bas DB, Fernades-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.
6. 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.
7. Sun M, Joshua V, Krishnamurthy A, et al. ACPA activate challenged synovial fibroblasts through a PAD dependent mechanism: a potential explanation of the "Second Hit Model" in RA. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (Suppl. 10).
8. 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.
9. Van Snick JL, Van Roost E, Markowetz B, Cambiaso CL, Masson PL. Enhancement by IgM rheumatoid factor of in vitro ingestion by macrophages and in vivo clearance of aggregated IgG or antigen-antibody complexes. Eur J Immunol. 1978; 8: 279-85.
10. Roosnek E, Lanzavecchia A. Efficient and selective presentation of antigen antibody complexes by rheumatoid factor B cells. J Exp Med. 1991; 173: 487-9.
11. Børretzen M, Chapman C, Natvig JB, Thompson KM. Differences in mutational patterns between rheumatoid factors in health and disease are relatedto variable heavy chain family and germ-line gene usage. Eur J Immunol. 1997; 27: 735-41.
12. 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 anti-citrullinated protein antibodies. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1425-31.
13. Anquetil F, Clavel C, Offer G, Serre G, Sebbag M. IgM and IgA rheumatoid factors purified from rheumatoid arthritis sera boost the Fc receptor- and complement-dependent effector functions of the disease-specific anti-citrullinated protein autoantibodies. J Immunol. 2015; 194: 3664-74.
14. 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.
15. 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.
16. 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.

EPIGENETICA E ARTRITE REUMATOIDE

S. ALIVERNINI, B. TOLUSSO, G. FERRACCIOLI, E. GREMESE

Istituto di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, 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 (EBV, Porphyromonas). 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 che 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 convolti 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 Artrite Reumatoide

(AR), le modifiche epigenetiche 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 sè, 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 Osteoartrosi (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 mR-34a è parallelamente associata alla repressione del suo RNA target, Axl, un recettore tirosinchinasico 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 proinfiammatorie secondaria alla ridotta interazione cellulare tra cellule presentanti l'antigene (cellule dendritiche) e linfociti T (35). La neutralizzazione 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 (40-42), permetteranno una più comprensiva conoscenza dei meccanismi causali dell'AR 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: 41-5.
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-naive 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. Toussirot E, Abbas W, Khan KA, et al. Imbalance between HAT and HDAC activities in the PBMCs of patients with ankylos- ing 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 rheu- matoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008; 58: 1001-9.
23. Kriegsmann M, Randau TM, Gravius S, et al. Expression of miR-146a, miR-155, and miR- 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, Tolusso 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 re- ceptor 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: 1281-8.
29. Bamboat ZM, Stableford JA, Plitas G, et al. Human liver dendritic cells promote T cell hyporesponsiveness. J Immunol. 2009; 182: 1901-11.
30. Iliev 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. Ramwadhdoebe TH, Van Baarsen LG, Berger HG et al. CD1c+ dendritic cells are overrepresented in lymphnodes 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.
40. Alivernini S, Gremese E, McSharry C, Tolusso B, Ferraccioli G, McInnes IB, Kurowska- Stolarska M. MicroRNA-155-at the Critical Interface of Innate and Adaptive Immunity in Arthritis.Front Immunol. 2018; 8: 1932.
41. Alivernini S, Tolusso B, Ferraccioli G, Gremese E, Kurowska-Stolarska M, McInnes IB. Driving chronicity in rheumatoid arthritis: perpetuating role of myeloid cells. Clin Exp Immunol. 2018; 193: 13-23.
42. Kurowska-Stolarska M, Alivernini S. Synovial tissue macrophages: friend or foe? RMD Open. 2017; 3: e000527.

IL MICROBIOMA E L'ARTRITE REUMATOIDE

F. CICCIA

Palermo

Non pervenuto.

LE PIASTRINE CONTRIBUISCONO AL DANNO ARTICOLARE NELL'ARTRITE REUMATOIDE MEDIANTE L'INCREMENTO DELLA PRODUZIONE DI MMP-2

G. CAFARO[1], E. PETITO[2], E. FALCINELLI[2], S. MOMI[2], O. BISTONI[1], E. BARTOLONI BOCCI[1], A. ALUNNO[1], P. GRESELE[2], R. GERLI[1]

[1]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia;
[2]Sezione di Medicina Interna e Cardiovascolare, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

Scopo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una patologia autoimmune responsabile di danno articolare progressivo. Il microambiente infiammatorio della sinovia reumatoide è determinato dal rilascio di citochine pro-infiammatorie e metalloproteinasi (es. MMP-2) da parte di cellule coinvolte nel processo flogistico. La MMP-2 contribuisce al danno articolare in altre forme di artrite, come l'artrite settica indotta da Streptococco di gruppo B. I livelli di MMP-2 sono aumentati nel tessuto sinoviale, nel liquido sinoviale (LS) e nel siero dei pazienti AR e sono associati allo sviluppo di erosioni.
Il ruolo delle piastrine (PLT) nell'infiammazione è stato dimostrato in numerose condizioni, inclusa l'AR. Le PLT attivate sono in grado di rilasciare MMP-2 e stimolarne la secrezione da parte di altre cellule. Tuttavia il ruolo delle PLT nella formazione di MMP-2 in AR non è stato indagato. Scopo del lavoro è la valutazione del ruolo delle PLT nella produzione di MMP-2 nel LS dei pazienti con AR.
Materiali e Metodi. Nel LS di 47 pazienti con AR e 49 pazienti con osteartrosi (OA) sono stati valutati il numero delle PLT, delle microparticelle piastriniche (PMP), dei complessi piastrinici eterotipici e l'espressione piastrinica di P-selectina mediante citofluorimetria. I livelli di MMP-2 e P-selectina solubile (sP-sel), marcatore di attivazione piastrinica, sono stati misurati, rispettivamente, mediante zimografia ed ELISA. I livelli di MMP-2 sono stati misurati nei sovranatanti di co-colture di sinoviociti (FLS) e piastrine, in presenza di anticorpi bloccanti P-selectina e CD44.
Risultati. Il LS di AR, rispetto all'OA, presenta un maggior numero di PLT (OA: 24.3±10.9; AR: 160.6±33.7 PLT/µl; p<0.0001), PMPs (OA: 119.8±20.0; AR: 477.3±51.4 PMPs/µl; p<0.0001), PLT esprimenti P-selectina (OA: 9.4±2.4; RA: 31.7±7.3% di cellule positive; p<0.01), complessi PLT-leucocita (OA: 9.5±2.8; RA: 29.8±3.6% di cellule positive; p<0.005) e complessi piastrina-FLS (OA: 5.6±1.6; RA: 15.6±1.8% di cellule positive; p<0.005). La concentrazione nel LS di sP-sel (OA: 3.3±0.4; RA: 10.2±1.0 ng/ml; p<0.0001) e MMP-2 (OA: 589.8±60.9; RA: 1320±229.6 ng/ml; p<0.005) è significativamente maggiore in AR rispetto all'OA. È emersa una correlazione significativa positiva tra concentrazione delle PLT e di MMP-2 (r=0.47), delle PLT e di sP-sel (r=0.74) e di sP-sel e MMP-2 (r=0.43) nel LS AR. La co-coltura delle PLT con i FLS induce un rilascio di MMP-2 da parte degli FLS (FLS: 5.7±0.3; FLS+PLT: 44.7±4.2 mg/ml, p<0.05), un effetto significativamente ridotto dall'inibizione della P-selectina piastrinica e del CD44 dei FLS (FLS+PLT+anti-P-sel: 16.1±6.5; FLS+PLT+anti-CD44: 17.3±8.2 ng/ml, p<0.05).
Conclusioni. I risultati supportano il ruolo delle PLT nel danno articolare nell'AR, sia secernendo la loro MMP-2 che inducendone il rilascio da parte dei FLS, attraverso l'interazione diretta tra la P-selectina piastrinica e il CD44 espresso dai FLS. Questo potrebbe avere importanti potenziali ricadute sul versante terapeutico.

Keywords: *Piastrine, Sinoviociti, Metalloproteinasi.*

IKZF1 (IKAROS) E IKZF3 (AIOLOS) SONO ESPRESSI NELLA MEMBRANA SINOVIALE DEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR) PRECOCE E SONO ASSOCIATI CON LA PRESENZA DI AGGREGATI LINFOIDI

M. CONGIA[1], F. RIVELLESE[2], D. MAURO[2], M. BOMBARDIERI[2], M. LEWIS[2], A. CAULI[1], C. PITZALIS[2]

[1]Università degli Studi ed A.O.U. di Cagliari; [2]Centre for Experimental Medicine & Rheumatology William Harvey Research Institute Barts and The London School of Medicin, Londra, United Kingdom

Scopo del lavoro. Ikaros Zinc Factor 1 (IKZF1, Ikaros) e Ikaros Zinc Factor 3 (IKZF3, Aiolos) sono fattori di trascrizione coinvolti nella regolazione del sistema immunitario, espressi preferenzialmente nei linfociti B ed essenziali per il loro sviluppo, maturazione e sopravvivenza. Polimorfismi di IKZF1 e -3 sono stati associati allo sviluppo di malattie autoimmuni tra cui Lupus Eritematoso Sistemico (LES) ed AR. In questo studio abbiamo valutato la presenza di IKZF1 e -3 nella sinovia di pazienti con AR precoce, naïve, in correlazione al fenotipo istologico e clinico.

Materiali e Metodi. Quarantuno biopsie sinoviali di pazienti con AR precoce (<12 mesi) secondo i criteri ACR/EULAR 2010, reclutati nella Pathobiology of Early Arthritis Cohort (PEAC) sono stati analizzati tramite immunoistochimica per i seguenti marker: IKZF1, IKZF3, CD20, CD3, CD68, CD138. È stato applicato uno score semiquantitativo (0-3) sulla base del numero di cellule IKZF1 e IKZF3 positive per campo (0=<5; 1=5-20; 2=20-50; 3=>50); sono state definite positive le biopsie con score >=2. In base all'infiltrato di cellule immunitarie i campioni sono stati classificati come linfoidi (L), mieloidi (M) o fibroidi (F) (L= CD20 e/o CD138 grado >=2 o aggregati; M=CD68>=2, CD20<=1 e/o CD3 CD3>=1, CD138<=2; F=CD68SL<2 e CD3, CD20, CD138<1). Sono state ricercate correlazioni con i principali parametri di flogosi sistemica (PCR, VES), flogosi sinoviale (Krenn Score), attività di malattia (DAS28) e di erosività (Sharp score).

Risultati. IKZF1 e IKZF3 sono risultati espressi rispettivamente nel 43,1% e nel 56,7% delle sinovie. I pazienti IKZF1-positivi mostravano più frequentemente un patotipo linfoide (9/9 in IKZF1+ vs 4/22 in IKZF1-, p<0.001), erano più frequentemente anti-CCP-positivi (9/9 vs 13/22, p=0.04) e FR-positivi (9/9 vs 12/22, p=0.02). I pazienti IKZF3 mostravano simili associazioni con il profilo autoanticorpale. Gli score sinoviali di IKZF1 e -3 sono risultati associati in maniera significativa con l'infiltrato sinoviale (Krenn score e infiltrato cellulare), e con i marker di infiammazione sistemica (VES, PCR) (Tab. I). La presenza di Ikaros correlava significativamente con lo Sharp Score al baseline. Infatti, i pazienti con IKZF1 score >=2 presentavano più alti valori di Sharp score (media±SD 4.75±3.3 vs 1.33±2.54, p=0.008).

Tabella 1 - Coefficienti di correlazione di Spearman.

	Krenn	CD3	CD20	CD68L	CD68SL	CD138	ESR	CRP	DAS28	Sharp
IKZF1	0.659**	0.712**	0.816**	0.525**	0.432*	0.851**	0.553**	0.491**	0.333	0.410*
KZF3	0.658**	0.652**	0.809**	0.581**	0.550**	0.812**	0.487*	0.474*	0.296	0.313

*p<0.05; **p<0.01

Conclusioni. Questo lavoro dimostra che l'espressione sinoviale dei fattori di trascrizione IKZF1 e-3 correla con il patotipo linfoide e con i parametri di infiammazione sistemica. Inoltre, IKZF1 correla con un aumentato carico erosivo al baseline. Ikaros e Aiolos potrebbero avere un ruolo importante nella patogenesi dell'AR e la loro modulazione potrebbe essere considerata un target terapeutico in un subset di pazienti che presenta elevata espressione sinoviale.

Keywords: *Patologia sinoviale, Biomarker, Artrite reumatoide.*

ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI

Moderatori: R. Meliconi (Bologna)*, G. Passiu* (Sassari)

- Gotta, iperuricemia e comorbidità
  Relatore: *L. Punzi* (Padova)

- Update of EULAR recommendations for management of hand OA
  Relatore: *G. Kloppenburg* (Leiden - NL)

- Terapia innovativa nell'artrosi e update dei farmaci intra-articolari
  Relatori: *M. Bentivegna* (Ragusa)*, R. Ramonda* (Padova)

COMUNICAZIONI

- Effetto della combinazione di bactericidal/permeability-increasing protein e acido ialuronico sull'infiammazione indotta da microcristalli patogeni *in vivo*
  A. Scanu, R. Luisetto, P. Galozzi, R. Ramonda, F. Oliviero, L. Punzi
  (Padova)

- Ruolo dei recettori dell'immunità innata nel processo di fagocitosi indotto da cristalli patogeni
  C. Baggio, P. Sfriso, F. Mastrotto, A. Scanu, P. Galozzi, R. Ramonda, L. Punzi, F. Oliviero
  (Padova)

GOTTA, IPERURICEMIA E COMORBIDITÀ

L. PUNZI

Centro per la Gotta e le Osteoartropatie Metaboliche, Ospedale SS. Giovanni e Paolo, Venezia

La gotta è una malattia infiammatoria cronica, ingravescente e disabilitante, causata da un eccesso di acido urico nel sangue (iperuricemia) che comporta il deposito di cristalli di urato monosodico (MSU) a livello di articolazioni, tessuti molli periarticolari e organi interni quali i reni. La gotta è la causa più comune di artropatia infiammatoria negli adulti (1). A livello mondiale la prevalenza riportata varia tra lo 0,5% ed il 3,9% della popolazione, secondo i diversi studi. Negli USA essa è aumentata del 40% nelle ultime due decadi ed è destinata ad incrementare ulteriormente in futuro, in parte anche a causa dell'aumento della frequenza di fattori di rischio per l'iperuricemia, quali l'obesità e l'ipertensione (2). L'iperuricemia è il prerequisito fondamentale per lo sviluppo della gotta; essa viene definita come una concentrazione di acido urico sierico (sUA), che circola per il 98% sotto forma di urato monosodico (MSU), superiore alla soglia di saturazione di 6.8 mg/dl. Si tratta comunque di una soglia teorica, calcolata per un mezzo a pH 7,4, con temperatura ideale e con tessuti indenni. Minime variazioni di questi elementi ne favoriscono la cristallizzazione ed il conseguente deposito, per cui si preferisce ormai considerare 6 mg/dl quale soglia di sicurezza e quindi di normalità (3). Questi depositi si possono formare nel corso di anni, preferenzialmente in sedi corporee poco vascolarizzate e periferiche, in maniera del tutto asintomatica (Iperuricemia asintomatica) ma possono essere già rilevabili tramite esami diagnostici sensibili, quali l'ecografia e la TAC, in circa il 30% dei soggetti (4, 5).

Oltre al grave danno osteo-articolare e alla compromissione della funzionalità fisica, i pazienti con gotta hanno un maggior rischio di complicanze rispetto a pazienti che non ne sono affetti (5). Questo è legato alla deposizione di cristalli di MSU a livello di organi interni. I reni sono gli organi più colpiti e l'urolitiasi è infatti la manifestazione renale più comune nei pazienti con gotta; anche l'insufficienza renale cronica è una condizione più frequente nelle persone con gotta rispetto alla popolazione non affetta (6). Nei pazienti con gotta, sono comuni anche patologie cardiovascolari e dismetaboliche come l'ipertensione, l'obesità e il diabete (6-10). Per l'Italia lo studio epidemiologico di Trifirò et al. ha evidenziato, nel confronto tra pazienti affetti da gotta e un gruppo di controllo, una maggiore prevalenza di patologie gravi, tra cui ipertensione (64.2% vs 45.2%), dislipidemia (25.3 vs 18.3%), diabete di tipo 2 (17.1 vs 15.1%), nefrolitiasi (7,3 vs 3.8%) e obesità (7.2 vs 5.1%) (11). Nonostante le crescenti dimostrazioni della frequenza e della gravità delle comorbidità associate all'iperuricemia e, soprattutto, alla gotta, la patogenesi di queste affezioni non è stata ancora chiarita; né riesce da sola a spiegarlo l'inclusione dell'iperuricemia e della gotta nella sindrome metabolica (12). Peraltro, numerosi studi mostrano inequivocabilmente che l'iperuricemia in pazienti gottosi è associata ad un incremento del rischio di mortalità per qualsiasi causa ed in particolare per patologie cardiovascolari rispetto ad una popolazione di non gottosi (13, 14).

Queste evidenze devono spingere i medici ad una maggiore attenzione nel cercare di ottimizzare il trattamento dell'iperuricemia e della gotta ed ottenere una più adeguata aderenza da parte di pazienti che, notoriamente, risultano i meno accurati nel seguire i consigli terapeutici (15, 16). L'introduzione di nuovi farmaci va sfruttata per personalizzare maggiormente il trattamento, anche in considerazione del numero e del tipo di comorbidità, cercando di mirare tempestivamente al target ottimale, in coerenza con le linee di approccio della cosiddetta medicina di precisione (17).

BIBLIOGRAFIA

1. Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: the National Health and Nutrition Examination Survey 2007–2008. Arthritis Rheum. 2011; 63: 3136-41.

2. Doherty M, Jansen TL, Nuki G, Pascual E, Perez-Ruiz F, Punzi L, et al. Gout: why is this curable disease so seldom cured? Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1765-70.
3. Richette P, Bardin T. Gout Lancet. 2010; 375: 318-28.
4. Puig JG, de Miguel E, Castillo MC, Rocha AL, Martínez MA, Torres RJ. Asymptomatic hyperuricemia: impact of ultrasonography. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids. 2008; 27: 592-5.
5. Zhu Y, Park JJ et al. Prevalence of birefringent crystals in cardiac and prostatic tissues, an observational study. BMJ Open. 2014; 4.
6. Scirè CA, Manara M, Cimmino MA, Govoni M, Salaffi F, Punzi L, et al. Gout impacts on function and health-related quality of life beyond associated risk factors and medical conditions: results from the KING observational study of the Italian Society for Rheumatology (SIR). Arthritis Res Ther. 2013; 15: 101.
7. Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007-2008. Am J Med. 2012; 125: 679-87.
8. Annemans L, Spaepen E, Gaskin M, Bonnemaire M, Malier V, Gilbert T, et al. Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000-2005. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 960-6.
9. Grayson PC, Kim SY, LaValley M, Choi HK. Hyperuricemia and incident hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Care Res. 2011; 63: 102-10.
10. Kodama S, Saito K, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009; 32: 1737-42.
11. Trifirò G, Morabito P, Cavagna L, Ferrajolo C, Pecchioli S, Simonetti M, et al. Epidemiology of gout and hyperuricaemia in Italy during the years 2005-2009: a nationwide population.
12. 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.based study. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 694-700
13. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 Richette P, Clerson P, Perissin L, Flipo RM, Bardin T et al. Revisiting comorbidities in gout: a cluster analysis. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 142-7.
14. Perez-Ruiz F, Martinez-Indart L, Carmona L, Herrero-Beites AM, Pijoan JI, Krishnan E. Tophaceous gout and high level of hyperuricaemia are both associated with increased risk of mortality in patients with gout. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 177-82.
15. Richette P, Doherty M, Pascual E, Barskova V, Becce F, Castañeda-Sanabria J, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 29-42
16. Manara M, Bortoluzzi A, Favero M, Prevete I, Scirè CA, Bianchi G, et al. Italian Society of Rheumatology recommendations for the management of gout. Reumatismo. 2013; 65: 4-21.
17. Harrold LR, Andrade SE, Briesacher BA, Raebel MA, Fouayzi H, Yood RA et al Adherence with urate-lowering therapies for the treatment of gout. Arthritis Res Ther. 2009; 11: R46.

UPDATE OF EULAR RECOMMENDATIONS FOR MANAGEMENT OF HAND OA

G. KLOPPENBURG

University Medical Centre, Leiden - NL

Hand osteoarthritis (OA) is a common disease, with high disease burden. In 2007 the last European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations were made with regard to the management of patients with hand OA. Since that time, new evidence has emerged and therefore the recommendations have been updated following EULAR standardised operating procedures by an international task force of 19 experts from 10 European countries, including rheumatologists, health professionals, plastic surgeon and patient representatives (1).

A systematic literature review was performed, collecting evidence regarding non-pharmacological, pharmacological and surgical treatment options. Based on the evidence and expert opinion, five overarching principles were formulated, referring to treatment goal, information provision, individualised treatment, shared-decision making and need to consider multidisciplinary and multimodal treatment approaches. In addition ten recommendations were formulated, describing non-pharmacological (education, assistive devices, exercise and orthoses), pharmacological (topical treatment preferred over systemic treatments and topical non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) being first-line choice; oral analgesics (particularly NSAIDs to be considered for symptom relief for a limited duration); chondroitin sulfate (for symptom relief); intra-articular glucocorticoids (generally not recommended, consider for painful interphalangeal OA); conventional/biological disease-modifying antirheumatic drugs (discouraged)) and surgical options, and considerations about follow-up. Finally, a level of evidence, grade of recommendation and level of agreement were allocated by all experts to each statement.

With the 2018 updated EULAR recommendations based on evidence and expert opinion up-to-date guidance can be provided on the management of hand OA.

REFERENCE

1. Kloppenburg M, Kroon FPB, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, Haugen IK, Herrero-Beaumont G, Jonsson H, Kjeken I, Maheu E, Ramonda R, Ritt MJPF, Smeets W, Smolen JS, Stamm TA, Szekanecz Z, Wittoek R, Carmona L. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018; 0: 1-9.

TERAPIA INNOVATIVA NELL'ARTROSI E UPDATE DEI FARMACI INTRA-ARTICOLARI

R. RAMONDA, M. FELICETTI

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

L'Osteoartrosi (OA) è stata, negli anni, considerata una patologia degenerativa dell'articolazione con coinvolgimento prevalente della cartilagine, conseguente all'invecchiamento e all'usura della stessa. Tale paradigma è stato recentemente modificato, in seguito al riscontro, a carico delle articolazioni colpite, della presenza di mediatori dell'infiammazione, dell'attivazione di vie dell'immunità innata oltre che della cascata complementare (1-3). Inoltre, è stato dimostrato che l'OA è una patologia dell'"organo" articolare, che coinvolge la membrana sinoviale, l'osso sub-condrale, i tendini e i legamenti (4). Questa nuova "teoria infiammatoria dell'OA" come patologia dell'intera articolazione ha permesso di individuare nuovi target terapeutici. Tra questi, farmaci considerati innovativi e in fase di studio nell'OA troviamo: le cellule mesenchimali staminali, i farmaci anti TNF-alpha, l'inibitore del Nerve Growth Factor (NGF) e i farmaci antiriassorbitivi ossei. Tali approcci terapeutici sono ancora in fase sperimentale e, quindi, non presi in considerazione nelle raccomandazioni nazionali ed internazionali.

Le cellule staminali mesenchimali (MSC) sono cellule multipotenti con elevato potenziale replicativo in grado di differenziarsi in cellule del tessuto connettivo, tra cui la cartilagine (5). Le MSC possono essere presenti in vari tessuti, in particolare il tessuto adiposo e il sangue periferico o midollare, che sono le principali sedi di prelievo. Il tessuto adiposo, in particolare, rappresenta una delle sedi più promettenti sia per la relativa mini-invasività del prelievo che per la presenza di un elevato tasso di cellule staminali (circa 1-7% della quota cellulata) (6).

Nell'OA, il loro impiego non è solo giustificato dal loro potenziale differenziativo, che le rende particolarmente adatte alla rigenerazione dei tessuti danneggiati, ma si ritiene possano avere anche un effetto immunomodulante e paracrino (7).

Si ritiene che le MSC, infatti, sopprimano la proliferazione dei linfociti T e inibiscano la maturazione dei monociti e delle cellule dendritiche, determinando un effetto anti infiammatorio. Inoltre, tali cellule sembrano in grado di indurre la condrogenesi e la produzione di nuova matrice cartilaginea, tramite il contatto cellula-cellula con i condrociti e l'espressione di una serie di fattori di crescita (es: TGF beta e VEGF) (8, 9). Secondo alcuni autori, l'azione immunomodulante e anti-infiammatoria sarebbero le principali modalità di azione delle MSC sull'OA.

I dati di efficacia e sicurezza delle MSC nell'OA sono ancora limitati e, nella maggior parte dei casi, tale trattamento è stato proposto nell'OA del ginocchio, per l'elevata frequenza di forme sintomatiche oltre che la maggiore accessibilità della sede alla terapia intra-articolare rispetto ad altre articolazioni.

I dati degli studi pre-clinici sulle MSC nell'OA hanno mostrato un miglioramento della sintomatologia dolorosa e della funzione articolare, mentre risultati discordanti sono emersi sulla possibilità di intervenire nella rigenerazione tissutale e, quindi, sulla progressione di malattia (10).

Nei pochi trial clinici eseguiti, le MSC sembrano un trattamento relativamente sicuro e, in termini di efficacia, hanno mostrato risultati incoraggianti soprattutto su dolore e funzione articolare, ma dati discordanti sul loro potenziale rigenerativo, soprattutto perché solo pochi trial valutano rigorosamente l'*outcome* strutturale, come già segnalato da alcuni autori (10).

Tra questi, ricordiamo il trial di fase I open label ADIPOA-1 (11) che prevede l'infiltrazione di MSC espanse in vitro a livello del ginocchio artrosico e che ha mostrato un effetto significativo in termini di necessità di protesizzazione dopo un anno di follow-up (10). I risultati hanno permesso di continuare lo sviluppo del metodo proposto

nel trial multicentrico randomizzato, controllato in doppio cieco, di fase II, ADIPOA 2 (12), attualmente in corso in 6 stati europei, grazie al supporto del programma europeo HORIZON 2020.
Per quanto riguarda i farmaci anti TNF alpha, il razionale del loro utilizzo nell'OA, si basa sul fatto che il TNF alpha, insieme ad altre citochine, è ritenuto in grado di aumentare i livelli di altri mediatori dell'infiammazione (IL-8, prostaglandina E2, ossido nitrico) oltre che di alcune metallo proteasi (MMP 1, 2, 3, 9 e 13), favorendo così i processi catabolici a livello della matrice cartilaginea oltre che i processi osteoproduttivi riparativi (1, 13, 14). Inoltre, il TNF alpha è risultato correlato con il dolore dei pazienti con OA, in quanto in grado di attivare le terminazioni nervose di membrana sinoviale e osso sub condrale in seguito all'induzione dell'espressione del NGF, mediatore del dolore nell'OA (15, 16).
Di seguito, riportiamo in Tabella I, i principali studi dell'anti TNF alpha nell'OA.
Tali farmaci sono stati prevalentemente impiegati nell'OA erosiva della mano che si caratterizza per una maggior gravità di malattia (25) e si sono dimostrati sostanzialmente inefficaci sulla OA, no-

Autore/anno	Farmaco	Patologia	Studio	Dosaggio	Risultati	Limiti
Magnano MD, et al. 2007 (17)	ADA	EHOA	Studio pilota open label 12 pazienti	ADA 40 mg sottocute ogni 15 gg per 12 sett (6 totali)	Trend di miglioramento non significativo nella risposta OMERACT-OARSI (18) AE lievi e moderati senza necessità di interrompere il trattamento	Bassa numerosità Studio non controllato Follow up ridotto Valutazione della risposta
Fioravanti A, et al. 2009 (19)	IFX	EHOA	CCS 10 pazienti, 20 mani	Iniezioni I.A. mensili di IFX 0.1 mg/ml (mano più sintomatica) vs soluzione salina 0.2 ml (controlaterale)	Riduzione significativa VAS a 12 mesi in IFX Non eventi avversi	Bassa numerosità Non controllato Open label
Maksymowych WP, et al. 2012 (20)	ADA	KOA	Studio pilota open label 20 pazienti	ADA 40 mg sottocute ogni 15 gg per 12 sett (6 totali)	Tasso di risposta OMERACT-OARSI (18): 70% a 12 sett. Riduzione significativa del dolore e miglioramento significativo della funzione articolare (WOMAC score)	Bassa numerosità Non controllato Open label
Verbruggen G, et al. 2012 (21)	ADA	EHOA	RCT doppio cieco di fase 2 60 pazienti	ADA 40 mg/PLACEBO sottocute ogni 15 gg per 12 mesi	ADA non superiore al placebo nel ridurre nuove erosioni sul totale dei pazienti. Nel sottogruppo con alto rischio di evoluzione erosiva (pz con tumefazione tessuti molli al baseline): ADA ha ridotto significativamente la progressione del danno strutturale. Rate of AE sovrapponibile	Studio per outcome radiologico, non valutabile la risposta clinica
Chevalier X, et al. 2015 (22)	ADA	HOA	RCT doppio cieco di fase 3 110 pazienti	2 iniezioni di ADA 40 mg/PLACEBO sottocute a distanza di 15 gg	ADA non è risultato superiore al placebo nel controllo dei sintomi. Rate di AE sovrapponibile	Durata terapia
Ohtori S, et al. 2015 (23)	ETN	KOA	Studio prospettico	1 singola Iniezione I.A. di ETN 10 mg vs 25 mg di acido ialuronico	Riduzione significata del dolore (VAS a 1-2 sett) e del WOMAC score a 4 settimane nel gruppo ETN	Bassa numerosità Durata della terapia
Aitken D, et al. 2018 (24)	ADA	EHOA	RCT crossover doppio cieco 43 pazienti	ADA 40 mg/PLACEBO sottocute ogni 15 gg per 12 sett (periodo 1), wash out 8 sett,	ADA non è risultato superiore rispetto al placebo su sintomatologia dolorosa, sinovite, edema osseo riscontrabile alla RM	Crossover design RM senza mdc

IFX: Infliximab, EHOA OA erosiva della mano, AE evento avverso, KOA OA del ginocchio, HOA OA della mano, CCS Studio caso-controllo, I.A. intra-articolare, VAS scala analogica visiva, RCT trial randomizzato e controllato, SWJ articolazioni tumefatte, ETN Etanercept, RM risonanza magnetica.

nostante il loro razionale patogenetico, anche se sostanzialmente sicuri. Le nuove raccomandazioni internazionali EULAR sull'artrosi della mano, in considerazione degli studi disponibili, ne sconsigliano l'utilizzo di tali farmaci nel trattamento con un elevato livello di evidenza (IA) (26).

L'NGF, neurotropina scoperta negli anni 50 da Rita Levi Montalcini e Stanley Cohen, che interviene nello sviluppo dei neuroni coinvolti nelle vie nocicettive (27). Recentemente, si sono sviluppati anticorpi monoclonali in grado di inibire questa neurotropina in modo da agire positivamente sulle vie del dolore nell'OA, che hanno dimostrato risultati molto brillanti negli studi preclinici (28) e risulta tutt'ora in corso la sperimentazione clinica. Tra gli anti NGF, troviamo Tanezumab, che negli studi di fase III ha dimostrato un'efficacia nettamente superiore al placebo nel migliorare il dolore e la funzione articolare dei pazienti con OA di ginocchio e anca alla 16ª settimana (end point primario), valutati con WOMAC-PAIN subscale, WOMAC physical function subscale e patient's global assessment PGA. (29, 30). Un altro anti NGF, fulranumab di cui è disponibile solo uno studio di fase II, che ha dimostrato solo una riduzione del dolore significativa entro la settimana 49 solo per i bracci in trattamento con 3 mg/4 sett e 10 mg/8 sett (31). Purtroppo i dati di tali studi sono solo parziali, in quanto lo sviluppo di tali farmaci è stato interrotto dal 2010 al 2012 dall'FDA per ragioni di sicurezza, in particolare per l'elevato tasso di osteonecrosi segnalate nei trial in corso (29, 30). Attualmente l'FDA ha dato il consenso a riprendere gli studi su tali molecole (27).

Infine, ricordiamo che anche i difosfonati hanno dimostrato un effetto condroprotettivo oltre che la riduzione della progressione degli osteofiti nei modelli animali (32, 33). I risultati dei pochi studi clinici presenti sono contrastanti, probabilmente anche conseguente alla necessità di elevate dosi di farmaco per il ridotto uptake dello stesso da parte dell'osso sub-condrale rispetto al tessuto osseo generale. Per ovviare a questo problema, si è proposta la somministrazione per via intra-articolare, come nello studio italiano multicentrico randomizzato di fase II di Rossini et al. sull'uso del clodronato nell'OA del ginocchio (34).

In tale studio, il clodronato ha dimostrato una riduzione significativa del dolore oltre che dell'estensione e della funzione articolare a fronte di una relativa sicurezza del farmaco, in quanto i pazienti in farmaco tendevano a lamentare spesso bruciore locale all'iniezione della durata di pochi minuti, soprattutto in quelli nel braccio a dosaggio più elevato (34). Studi più estesi saranno necessari per confermare tali risultati. Ad oggi, l'OA rimane una patologia dal trattamento solo sintomatico, non essendo ancora stati identificati dei target terapeutici capaci di modificare in maniera sensibile la storia naturale della malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Kapoor M, Martel-Pelletier J, Lajeunesse D, Pelletier J-P, Fahmi H. Role of proinflammatory cytokines in the pathophysiology of osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 33e42.
2. Scanzello CR, Plaas A, Crow MK. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? Scanzello CR, Plaas A, Crow MK. Innate immune system activation in osteoarthritis: is osteoarthritis a chronic wound? Curr Opin Rheumatol. 2008; 20: 565e72.
3. Wang Q, Rozelle AL, Lepus CM, Scanzello CR, Song JJ, Larsen DM, Crish JF, Bebek G, Ritter SY, Lindstrom TM, Hwang I, Wong HH, Punzi L, Encarnacion A, Shamloo M, Goodman SB, Wyss-Coray T, Goldring SR, Banda NK, Thurman JM, Gobezie R, Crow MK, Holers VM, Lee DM, Robinson WH. Identification of a central role for complement in osteoarthritis. Nat Med. 2011; 17: 1674-9.
4. Goldring MB, Otero M. Inflammation in osteoarthritis. Curr Opin Rheumatol 2011; 23: 471e8.
5. Barry F1, Murphy M. Mesenchymal stem cells in joint disease and repair. Nat Rev Rheumatol. 2013; 9: 584-94.
6. Kern S, Eichler H, Stoeve J, Klüter H, Bieback K. Comparative analysis of mesenchymal stem cells from bone marrow, umbilical cord blood, or adipose tissue. Stem Cells. 2006; 24: 1294-301.
7. Caplan Al. Why are MSCs therapeutic? New data: new insight. J Pathol. 2009; 217: 318-24.
8. Wu L, Leijten JC, Georgi N, Post JN, van Blitterswijk CA, Karperien M. Trophic effects of mesenchymal stem cells increase chondrocyte proliferation and matrix formation. Tissue Eng Part A. 2011; 17: 1425-36.
9. de Windt TS, Saris DB, Slaper-Cortenbach IC, van Rijen MH, Gawlitta D, Creemers LB, de Weger RA, Dhert WJ, Vonk LA. Direct Cell-Cell Contact with Chondrocytes Is a Key Mechanism in Multipotent Mesenchymal Stromal Cell-Mediated Chondrogenesis. Tissue Eng Part A. 2015; 21: 2536-47.
10. Freitag J, Bates D, Boyd R, Shah K, Barnard A, Huguenin L, Tenen A. Mesenchymal stem cell therapy in the treatment of osteoarthritis: reparative pathways, safety and efficacy - a review. BMC Musculoskelet Disord. 2016; 26; 17:230.
11. ADIPOA 1 trial: ClinicalTrial.gov [online]: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02838069
12. ADIPOA 2 trial: ClinicalTrial.gov [online]: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01585857Nuti

13. E, Casalini F, Avramova SI, Santamaria S, Cercignani G, Marinelli L, La Pietra V, Novellino E, Orlandini E, Nencetti S, Tuccinardi T, Martinelli A, Lim NH, Visse R, Nagase H, Rossello A. NO-isopropyl sulfonamido-based hydroxamates: design, synthesis and biological evaluation of selective matrix metalloproteinase-13 inhibitors as potential therapeutic agents for osteoarthritis. J Med Chem. 2009; 52: 4757-73.
14. Sutton S, Clutterbuck A, Harris P, Gent T, Freeman S, Foster N, Barrett-Jolley R, Mobasheri A. The contribution of the synovium, synovial derived inflammatory cytokines and neuropeptides to the pathogenesis of osteoarthritis. Vet J. 2009; 179: 10-24.
15. Sachs D, Cunha FQ, Poole S, Ferreira SH. Tumour necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-8 induce persistent mechanical nociceptor hypersensitivity. Pain. 2002; 96: 89-97.
16. Ogino S1, Sasho T, Nakagawa K, Suzuki M, Yamaguchi S, Higashi M, Takahashi K, Moriya H. Detection of pain-related molecules in the subchondral bone of osteoarthritic knees. Clin Rheumatol. 2009; 28: 1395-402.
17. Magnano MD, Chakravarty EF, Broudy C, Chung L, Kelman A, Hillygus J, Genovese M. A pilot study of tumor necrosis factor inhibition in erosive/inflammatory osteoarthritis of the hands. J Rheumatol. 2007; 34: 1323-7.
18. Pham T, van der Heijde D, Altman RD, Anderson JJ, Bellamy N, Hochberg M, Simon L, Strand V, Woodworth T, Dougados M. OMERACT-OARSI Initiative: Osteoarthritis Research Society International set of responder criteria for osteoarthritis clinical trials revisited. Osteoarthritis Cartilage. 2004; 12: 389-99.
19. Fioravanti A, Fabbroni M, Cerase A, Galeazzi M.: Treatment of erosive osteoarthritis of the hands by intra-articular infliximab injections: a pilot study. Rheumatol Int. 2009; 29: 961-5.
20. Maksymowych WP, Russell AS, Chiu P, Yan A, Jones N, Clare T, Lambert RG. Targeting tumour necrosis factor alleviates signs and symptoms of inflammatory osteoarthritis of the knee. Arthritis Res Ther. 2012; 14: R206.
21. Verbruggen G, Wittoek R, Vander Cruyssen B, Elewaut D. Tumour necrosis factor blockade for the treatment of erosive osteoarthritis of the interphalangeal finger joints: a double blind, randomised trial on structure modification. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 891-8.
22. Chevalier X, Ravaud P, Maheu E, Baron G, Rialland A, Vergnaud P, Roux C, Maugars Y, Mulleman D, Lukas C, Wendling D, Lafforgue P, Loeuille D, Foltz V, Richette P; French section of osteoarthritis. Adalimumab in patients with hand osteoarthritis refractory to analgesics and NSAIDs: a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 1697-705.
23. Ohtori S, Orita S, Yamauchi K, Eguchi Y, Ochiai N, Kishida S, Kuniyoshi K, Aoki Y, Nakamura J, Ishikawa T, Miyagi M, Kamoda H, Suzuki M, Kubota G, Sakuma Y, Oikawa Y, Inage K, Sainoh T, Sato J, Shiga Y, Abe K, Fujimoto K, Kanamoto H, Toyone T, Inoue G, Takahashi K. Efficacy of Direct Injection of Etanercept into Knee Joints for Pain in Moderate and Severe Knee Osteoarthritis. Yonsei Med J. 2015; 56: 1379-83.
24. Aitken D, Laslett LL, Pan F, Haugen IK, Otahal P, Bellamy N, Bird P, Jones G. A randomised double-blind placebo-controlled crossover trial of HUMira (adalimumab) for erosive hand OsteoaRthritis - the HUMOR trial. Osteoarthritis Cartilage. 2018; 26: 880-7.
25. Punzi L, Favero M, Frallonardo P, Ramonda R. Time to redefine erosive osteoarthritis. RMD Open. 2015; 1: e000105.
26. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, Doherty M, Dziedzic KS, Greibrokk E, Haugen IK, Herrero-Beaumont G, Jonsson H, Kjeken I, Maheu E, Ramonda R, Ritt MJ, Smeets W, Smolen JS, Stamm TA, Szekanecz Z, Wittoek R, Carmona L. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. Ann Rheum Dis. 2018 pii: annrheumdis-2018-213826. doi: 10.1136/annrheumdis-2018-213826. [Epub ahead of print].
27. 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.
28. Miyagi M, Ishikawa T, Kamoda H, Suzuki M, Inoue G, Sakuma Y, Oikawa Y, Orita S, Uchida K, Takahashi K, Takaso M, Ohtori S. Efficacy of nerve growth factor antibody in a knee osteoarthritis pain model in mice. BMC Musculoskelet Disord. 2017; 18: 428.
29. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic knee pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. J Pain. 2012; 13: 790-8.
30. Brown MT, Murphy FT, Radin DM, Davignon I, Smith MD, West CR. Tanezumab reduces osteoarthritic hip pain: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1795-803.
31. Sanga P, Katz N, Polverejan E, Wang S, Kelly KM, Haeussler J, Thipphawong J: Long-Term Safety and Efficacy of Fulranumab in Patients With Moderate-to-Severe Osteoarthritis Pain: A Phase II Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Extension Study. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 763-73.
32. Muehleman C, Green J, Williams JM, Kuettner KE, Thonar EJ, Sumner DR. The effect of bone remodeling inhibition by zoledronic acid in an animal model of cartilage matrix damage, Osteoarthritis Cartilage. 2002;10: 226-33.
33. Hayami T, Pickarski M, Wesolowski GA, McLane J, Bone A, Destefano J, Rodan GA, Duong LT. The role of subchondral bone remodeling in osteoarthritis: reduction of cartilage degeneration and prevention of osteophyte formation by alendronate in the rat anterior cruciate ligament transection model. Arthritis Rheum. 2004; 50: 1193-206.
34. Rossini M, Viapiana O, Ramonda R, Bianchi G, Olivieri I, Lapadula G, Adami S. Intra-articular clodronate for the treatment of knee osteoarthritis: dose ranging study vs hyaluronic acid. Rheumatology (Oxford). 2009; 48: 773-8.

EFFETTO DELLA COMBINAZIONE DI BACTERICIDAL/ PERMEABILITY-INCREASING PROTEIN E ACIDO IALURONICO SULL'INFIAMMAZIONE INDOTTA DA MICROCRISTALLI PATOGENI IN VIVO

A. SCANU[1], R. LUISETTO[2], P. GALOZZI[1], R. RAMONDA[1], F. OLIVIERO[1], L. PUNZI[1]

[1]Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova;
[2]Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova

Scopo del lavoro. La BPI (Bactericidal/Permeability-Increasing protein) è una proteina presente nel liquido sinoviale di pazienti con diverse artropatie che possiede una potente attività antimicrobica e anti-infiammatoria. Lo scopo del nostro studio è stato valutare l'effetto della BPI da sola o in combinazione con acido ialuronico (HA) in un modello in vivo d'infiammazione da microcristalli.
Materiali e Metodi. I cristalli di urato monosodico (MSU) e di pirofosfato di calcio (CPP) sono stati preparati secondo metodica di Denko e di Cheng rispettivamente, e sterilizzati per 2 ore a 180°C. 2 mg di cristalli di MSU o di CPP in 1 ml di PBS sono stati iniettati nel peritoneo di topi C57/Bl6 (n=14 per condizione), in presenza o in assenza di BPI (50 μg/ml) e/o HA (0,02%). Nei gruppi di controllo è stato iniettato solo del PBS o solo la BPI. Dopo 3 ore negli essudati, recuperati dal peritoneo mediante lavaggio con 2 ml di PBS, è stato valutato il grado d'infiammazione mediante conta leucocitaria totale e differenziale. La produzione e l'espressione di IL-1β, IL-6 e CXCL1 sono state determinate negli essudati e nelle membrane peritoneali mediante ELISA e RT-PCR.
Risultati. I risultati ottenuti dalle conte leucocitarie e dalla determinazione dei livelli delle citochine sono riportati in tabella.
L'iniezione dei cristalli induceva l'accumulo di leucociti, prevalentemente neutrofili, e il rilascio di IL-1β, CXCL1 e IL-6 negli essudati raccolti. La determinazione dei livelli di mRNA nelle membrane ha dimostrato che i cristalli inducevano l'espressione dei mediatori dell'infiammazione analizzati. Il trattamento con BPI riduceva il reclutamento dei leucociti e l'infiltrazione dei neutrofili, e inibiva la produzione e l'espressione delle citochine indotte dai cristalli (mRNA: 50% IL-1β, 60% CXCL1, 48% IL-6). La somministrazione della combinazione di BPI e HA insieme ai cristalli riduceva ulteriormente tutti i parametri

	GB x 10^5 (GB/ml)	PMN (%)	IL-113 (pg/ml)	CXCL1 (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)
PBS	0,03±0,05	0,5±0,71	1,36±0,82	2,04±2,88	0,00±0,00
MSU	11,87±3,39	68,6±8,75	48,80±3,95	322,02±36,78	624,61±29,41
MSU+BPI	4,75±2,97	44±13,69	22,04±1,15	147,87±36,78	303,74±21,20
MSU+BPl+HA	1,20±2,22	15,00±3,68	5,85±2,91	6,18±1,17	14,35±6,19
MSU+HA	7,70±3,39	60,57±6,47	34,71±8,48	256,57±36,78	388,95±29,27
CPP	26,27±4,14	73,5±2,12	80,99±3,65	762,82±50,0	892,90±28,14
CPP+BPI	8,70±2,80	33,00±1,41	43,36±1,22	306,45±29,20	575,90±19,56
CPP+BPl+HA	1,40±3,80	22,50±2,52	15,80±2,46	7,40±8,26	43,87±9,44
CPP+HA	18,00±4,80	65,13±16,57	55,12±10,51	570,35±50,07	675,05±28,14
BPI	0,13±0,39	1,0±0,42	1,71±0,49	4,14±0,91	14,44±1,82

valutati (mRNA: 68% IL-1β, 87% CXCL1, 96% IL-6). Il trattamento con HA da solo riduceva lievemente l'infiammazione indotta dai 2 diversi tipi di cristalli (mRNA: 24% IL-1β, 27% CXCL1, 19% IL-6). L'iniezione di PBS o solo BPI non ha indotto alcun effetto infiammatorio.
Conclusioni. Questo studio dimostra che la BPI inibisce l'infiammazione indotta da microcristalli patogeni in vivo. Questo effetto si è rivelato fortemente potenziato dalla co-somministrazione di HA. L'utilizzo della combinazione di BPI e HA rappresenta una prospettiva interessante per un nuovo intervento nel trattamento delle artropatie.

Keywords: *BPI, Acido ialuronico, Cristalli.*

RUOLO DEI RECETTORI DELL'IMMUNITÀ INNATA NEL PROCESSO DI FAGOCITOSI INDOTTO DA CRISTALLI PATOGENI

C. BAGGIO[1,2], P. SFRISO[1], F. MASTROTTO[2], A. SCANU[1], P. GALOZZI[1], R. RAMONDA[1], L. PUNZI[1], F. OLIVIERO[1]

[1]Dipartimento di Medicina, DIMED, Università di Padova; [2]Dipartimento di Scienze Farmaceutiche e Farmacologiche, Università di Padova

Il processo di fagocitosi dei cristalli di urato (MSU) e pirofosfato (CPP) è fondamentale nello scatenamento del processo infiammatorio. È stato descritto che alcuni recettori dell'immunità innata sono coinvolti nella risposta infiammatoria ai cristalli ma non è chiaro se queste proteine siano indispensabili per la loro internalizzazione.

Scopo. Lo scopo di questo lavoro è stato pertanto quello di studiare il ruolo dei recettori di membrana TLR2, TLR4 (toll-like receptor), CD44 (scavenger receptor) e CD206(recettore per il mannosio) nel processo di fagocitosi.

Materiali. Una linea di monociti THP-1 è stata stimolata con cristalli di CPP (0,025 mg/ml) o di MSU (0,05 mg/ml) dopo pre-trattamento con forbolo miristato acetato (PMA100 ng/ml). Cellule stimolate con cristalli ma in assenza di priming (senza PMA) sono state utilizzate come controllo. La fagocitosi è stata valutata per 48h a diversi tempi mediante microscopia a luce polarizzata. Il ruolo dei recettori dell'immunità innata è stato valutato trattando le cellule prima di ogni esperimento con anticorpi monoclonali anti-TLR2, anti-TLR4, anti-CD44 e anti-CD206 (5-10 μg/ml), stimolando con i cristalli dopo un'ora. Isotipi IgG1 e IgG2 sono stati usati come controllo. La citocalasina D (1 μM) è stata utilizzata come controllo di inibizione della fagocitosi. In tutti gli esperimenti sono stati determinati i livelli intra-cellulari di IL-1ß come misura della trascrizione della proteina e i livelli extra-cellulari come misura di attivazione dell'inflammasoma.

Risultati. In presenza di priming l'indice di fagocitosi dei cristalli di CPP aumenta precocemente rimanendo elevato durante le 48 h. Con i cristalli di MSU l'indice raggiunge il valore più elevato a 24 h. La produzione di IL-1ß extracellulare ha mostrato una forte correlazione con l'indice di fagocitosi (r=0,98 p=0,01). Entrambi i tipi di cristalli inducono quantità rilevanti di IL-1ß intracellulare. L'importanza del processo di fagocitosi è stata messa in evidenza con l'utilizzo della citocalasina D che ha dimostrato un effetto inibitorio sia sull'internalizzazione dei cristalli che sulla produzione di IL-1ß.

Gli esperimenti condotti senza PMA hanno dimostrato che la fagocitosi dei cristalli avviene anche in assenza di priming, ma è accompagnata da bassi livelli di citochina intra- ed extra-cellulare.

L'indice di fagocitosi non è stato influenzato dall'inibizione dei recettori di membrana TLR2, TLR4, CD44 e CD206 e dei loro isotipi. In presenza di anticorpi anti-TLR2 e anti-TLR4 è stata osservata una diminuzione non significativa dell'IL-1ß intracellulare nelle prime ore di incubazione.

Conclusioni. I risultati di questo studio dimostrano che il processo di fagocitosi è fondamentale per il rilascio di IL-1ß sia extra- che intra-cellulare. La capacità delle cellule di internalizzare i cristalli anche in assenza di priming mette in evidenza un meccanismo di difesa in grado di eliminare i cristalli durante il processo di risoluzione dell'infiammazione. I recettori dell'immunità innata utilizzati non sembrano essere coinvolti, almeno direttamente, nella fagocitosi dei cristalli di CPP e MSU.

Keywords: *Cristalli, Fagocitosi, Infiammazione.*

COMUNICAZIONI ORALI
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: C. Alessandri (Roma)*, A. Bortoluzzi* (Ferrara)

DIFFERENT RISK PROFILES FOR DEVELOPMENT OF DAMAGE IN EARLY DIAGNOSED SLE: RESULTS FROM THE ITALIAN MULTICENTER EARLY LUPUS PROJECT INCEPTION COHORT

M. Piga[1], G.D. Sebastiani[2], I. Prevete[2], F. Iannone[3], L. Coladonato[3], M. Govoni[4], A. Bortoluzzi[4], M. Mosca[5],C. Tani[5], A. Doria[6], L. Iaccarino[6], A. Tincani[7], M. Fredi[7], F. Conti[8], F.R. Spinelli[8], M. Galeazzi[9], F. Bellisai[9], A. Zanetti[10], G. Carrara[10], C.A. Scirè[10], A. Mathieu[1]
Cagliari[1], Roma[2], Bari[3], Ferrara[4], Pisa[5], Padova[6], Brescia[7], Roma[8], Siena[9], Milano[10]

CLINICAL OUTCOMES AND RESPONSE TO ANTI-THROMBOTIC TREATMENT AMONG PATIENTS WITH CONCOMITANT LUPUS NEPHRITIS AND THROMBOTIC MICROANGIOPATHY: A MULTICENTER COHORT STUDY

S. Sciascia[1], J. Yazdany[2], M. Cuadrado[3], M. Massimo[1], I. Aggarwal[2], R. Rossi[1], R. Fenoglio[1], D. Roccatello[1]
Torino[1], San Francisco - CA[2], Madrid-ES[3]

KLRG1 EXPRESSION IS REDUCED ON NK CELLS AND T LYMPHOCYTES FROM SLE PATIENTS, AND INVERSELY CORRELATES WITH DISEASE ACTIVITY AND CLINICAL FEATURES

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

INTERFERON STIMULATED GENE 15 CONFERISCE RESISTENZA ALLA DEPLEZIONE DELLE CELLULE T REGOLATORIE INDOTTA DA INTERFERON ALFA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

F.R. Spinelli, I. Pacella, S. Piconese, F. Ceccarelli, F. Miranda, C. Alessandri, V. Barnaba, G. Valesini, F. Conti
Roma

LUPUS ITALIAN REGISTRY: STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO MULTICENTRICO ITALIANO FARMACO-EPIDEMIOLOGICO SU FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI, BIOLOGICI E NON BIOLOGICI, NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

I. Prevete[1], F. Rumi[1], P. Conigliaro[2], R. Perricone[2], L. Coladonato[3], E. Bartoloni Bocci[4], M. Frassi[5], A. Tincani[5], S. Scarpato[6], A. Bortoluzzi[7], M. Govoni[7], L. Iaccarino[8], E. Bozzolo[1], V. Canti[1], A. Manfredi[1], G. Ramirez[1], P. Rovere-Querini[1], F.R. Spinelli[9], A. Iuliano[9], A. Gallo[9], G. Carrara[1], C.A. Scirè[1], F. Conti[9], G.D. Sebastiani[9], A. Doria[8]
Milano[1], Roma[2], Bari[3], Perugia[4], Brescia[5], Scafati, SA[6], Ferrara[7], Padova[8], Roma[9]

FATTORI PREDITTIVI DI SVILUPPO DELLA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI NEI CARRIERS

A. Calligaro, M. Tonello, T. Del Ross, M. Favaro, E. Mattia, A. Hoxha, A. Ruffatti
Padova

DIFFERENT RISK PROFILES FOR DEVELOPMENT OF DAMAGE IN EARLY DIAGNOSED SLE: RESULTS FROM THE ITALIAN MULTICENTER EARLY LUPUS PROJECT INCEPTION COHORT

M. PIGA[1], G.D. SEBASTIANI[2], I. PREVETE[2], F. IANNONE[3], L. COLADONATO[3], M. GOVONI[4], A. BORTOLUZZI[4], M. MOSCA[5], C. TANI[5], A. DORIA[6], L. IACCARINO[6], A. TINCANI[7], M. FREDI[7], F. CONTI [8], F.R. SPINELLI[8], M. GALEAZZI[9], F. BELLISAI[9], A. ZANETTI[10], G. CARRARA[10], C.A. SCIRÈ[10], A. MATHIEU[1]

[1]Cattedra e Struttura Complessa di Reumatologia, Università degli Studi e A.O.U. di Cagliari; [2]U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo, Forlanini, Roma; [3]Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Sezione di Reumatologia, Università di Bari; [4]U.O. e Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli Studi di Ferrara; [5]U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [6]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Padova; [7]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, Università degli Studi di Brescia; [8]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; [9]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese; [10]Centro Studi SIR (Società Italiana di Reumatologia), Milano

Objective. To evaluate factors associated with development of steroid related and unrelated damage in a prospectively followed cohort of early diagnosed SLE patients.

Methods. The Early Lupus Project encompasses 9 Italian centers recruiting, since January 2012, an inception cohort of consecutive patients diagnosed within 12 months of SLE (1). At enrolment and then every 6 months a panel of data (including demographic, comorbidities, serologic, clinic by BILAG2004 domains, ECLAM, HRQoL by visual analogic scale and treatment) was recorded.

Here, we report on factors associated with the development of steroid-related and not-related damage, categorized according to previous definition (2) by the SLICC/ACR Damage Index (SDI). Using univariate analysis, we assessed the contribution of covariates collected at baseline in the development of damage (SDI from 0 to >=1). Forward-Backward Cox-regression models were fitted with covariates with p<0.05 to identify factors independently associated with increased risk of damage development.

Results. Overall, 279 patients were enrolled in the Early Lupus Project inception cohort up to the 31th of December 2017; 230 patients (89.6% Caucasians, 13.4% males) were eligible for this study having SDI=0 at enrolment and at least 6 months of follow-up. Mean (± SD) age at diagnosis was 36.5 (±14.4) years, median disease duration at recruitment was 1.1 months (interquartile range 0.0-4.8) and median follow-up was 27.4 months (interquartile range 7.2-48.0).

At last follow-up visit 84 patients (36.5%) had an SDI score >=1 (median =0; interquartile range 0-1); 38 of them (16.5%) developed steroid-related damage and 58 (25.2%) developed steroid-unrelated damage.

Baseline neuropsychiatric involvement (p<0.001; HR 5.0 95% CI 2.3-10.6), older age at baseline (p=0.001; HR 3.9 95%CI 1.8-8.7) and cumulative prednisone dose (p<0.001; HR 3.1 per 10 grams; 95%CI 1.6-5.8) were factors independently associated with increased risk of developing steroid-related damage in this cohort. Baseline dyslipidemia (p<0.001; HR 3.9 95% CI 2.1-7.1), cardiorespiratory involvement (p<0.001; HR 3.3 95% CI 1.9-5.9), and cumulative prednisone dose (p<0.001; HR 2.1 per 10 grams; 95%CI 1.3-3.4) were factors independently associated with increased risk whereas hydroxychloroquine use with reduced risk p=0.041; HR 0.53; 95%CI 0.29-0.98) of developing steroid-unrelated damage.

Conclusions. The risk profile for damage development in this early SLE cohort differs for steroid-related and unrelated damage. Higher corti-

costeroid dose were associated with both categories of damage. Addressing modifiable risk factors them, adding hydroxychloroquine since the very early stages of the disease and treating disease activity to target remission or minimal disease activity, may reduce damage and improve patients outcome.

REFERENCES

1. Sebastiani GD, et al. Early Lupus Project - A multicentre Italian study on systemic lupus erythematosus of recent onset. Lupus. 2015; 24: 1276-82.
2. Gladman D, et al. Accrual of organ damage over time in patients with Systemic Lupus Erythematosus. J Rheumatol. 2003; 30; 1955-1959.

Keywords: *LES, Danno d'organo, Corticosteroidi.*

CLINICAL OUTCOMES AND RESPONSE TO ANTI-THROMBOTIC TREATMENT AMONG PATIENTS WITH CONCOMITANT LUPUS NEPHRITIS AND THROMBOTIC MICROANGIOPATHY: A MULTICENTER COHORT STUDY

S. SCIASCIA[1], J. YAZDANY[2], M. CUADRADO[3], M. MASSIMO[1], I. AGGARWAL[2], R. ROSSI[1], R. FENOGLIO[1], D. ROCCATELLO[1]

[1]CMID, Torino; [2]UCSF, San Francisco, USA; [3]University of Navarra, Madrid, Spain

Introduction. In addition to glomerular lesions, renal vascular involvement is an important prognostic markerof lupus nephritis (LN). Among patients with various vascular changes, individuals with thromboticmicroangiopathy (TMA) present with severe clinical manifestations and have a high mortality. However, the management of patients with TMA and concomitant LN needs further investigation.

Aim. We sought to assess renaloutcomes and response to anti-thrombotic treatmentsin addition to conventional immunosuppression in patients with biopsy proven LN and TMA.

Methods. Clinical and renal histopathological data for97 patients with biopsy-proven LN and TMA were retrospectively analysed. Antibody profiles, induction and maintenance therapies for LN, and anti-thrombotic treatments were collected.

Results. The mean age was 38.9±15.2 years (range, 13-69 years). The study included 85 females (87.6%) and 12 males (12.4%). The clinical presentations werenephrotic syndrome, nephritic syndrome, and asymptomatic urinary abnormalitiesin 38 (39.2%), 20 (20.6%), 39 (40.2%) patients, respectively. Nine patients were classified Class III (9.3%, including 2 as ClassIII + V), 82 as Class IV (84.5%, 10 as Class IV-segmental (IV-S) (10.3%) and 72 as Class IV-global (IV-G) (74.2%), including 4 as Class IV-G + V) and 6 as Class V (6.2%). Forty-two (43%) patients presented with acute and 55 (57%) with features of chronic TMA. All patients had received treatment with standard immunosuppressants (55% mycophenolate, 39% cyclophosphamide, 6% other regimen) and steroids.

At 12 months, CR was observed in 37 patients (38.1%), PR in 22 (22.6%) and no response in 38 (39.1%). Sixty-one patients (62.9%) were antiphospholipid positive (aPL) and 37 (38.1%) received anticoagulation with vitamin-K antagonist (VKA) and/or heparins. Presence of aPLs (OR, 2.4; 95% confidence interval-CI-, 1.2-7.3; p=0.03), anti-DNA positivity (OR, 12.8; 95% CI 3.0-71.3; p=0.002), and chronic features of TMA (OR, 3.0; 95% CI 1.2-17.5; p=0.04) were all found to be associated with no response. When limiting the analysis to aPL positive patients, after adjusting for type of immunosuppressant therapy and LN class on biopsy, variables that were significantly associated with CR+PR were features of acute TMA rather than chronic (OR, 8.62; 95% CI 1.4-97.1; p=0.03) and the use of VKA/heparins (OR, 2.1; 95% CI, 1.02-16.2; P=0.046)

Conclusion. In patients with concomitant LN and TMA, the presence of aPL and chronic features of TMA were associated with poorer renal outcomes. In patients with aPL, the use of anticoagulation appeared protective and warrants further investigation as a therapeutic tool, especially in the setting of acute TMA.

Keywords: *Lupus nephritis, TMA.*

KLRG1 EXPRESSION IS REDUCED ON NK CELLS AND T LYMPHOCYTES FROM SLE PATIENTS, AND INVERSELY CORRELATES WITH DISEASE ACTIVITY AND CLINICAL FEATURES

L. NOVELLI, C. BARBATI, F. CECCARELLI, M. VOMERO, C. PERRICONE, F. MORELLO, C. GARUFI, F.R. SPINELLI, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

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

Objectives. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) is a multifactorial autoimmune disease, with different immunological alterations and clinical phenotypes. Natural killer (NK) cells participate in the regulation of several immune responses but their function in SLE is not well understood. KLRG1 (killer cell lectin like receptor G1) is a trans-membrane protein expressed in humans especially on NK cells, working as an inhibitory receptor of their cytotoxic activity. Thus, KLRG1-mediated signal might have a role in preventing autoimmunity, increasing the activation threshold of NK cells and T cells. KLRG1 also emerged as a disease susceptibility gene for SLE in four different ethnic groups. The aim of this study was to characterize KLRG1 expression on NK cells (both CD56dim and CD56bright) and T cells from SLE patients compared to healthy subjects (HS) and to investigate its possible correlations with clinical features, including SLE disease activity.

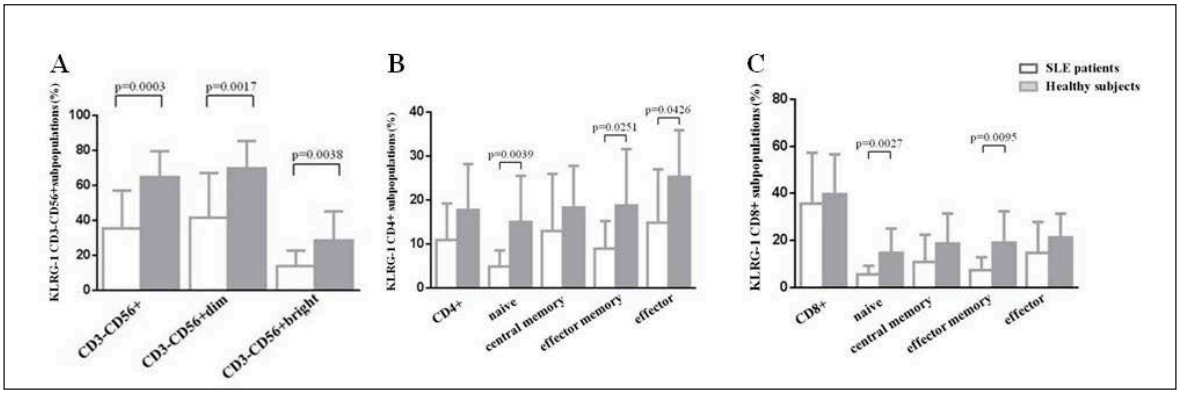


Figure 1 - Expression of KLRG-1 percentages on NK cells (A) and CD4+ (B) and CD8+ (C) T cell subset.

Table I - Association between KLRG1 expression (%) on HK cells, T cells and SLE clinical features.

CLINICAL FEATURES	KLRG1_NK		KLRG1_CD56^{dim}		KLRG1_CD56^{bright}		KLRG1_CD4+naive		KLRG1_CD4+ em		KLRG1_CD4+ eff		KLRG1_CD8+naive		KLRG1_CD8+ em	
	p	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*
Arthritis	0.0017	-0.4	<0.0001	-0.4	0.0168	-0.26	<0.0001	-0.5	<0.0001	-0.3	<0.0001	-0.4	<0.0001	-0.5	<0.0001	-0.29
Hematological disorders	0.0016	-0.6	0.0009	-0.6	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Anti-dsDNA	0.0102	-0.5	0.009	-0.4	-	-	0.0364	-0.3	-	-	-	-	0.009	-0.4	-	-
SLEDAI-2k	0.0341	-0.5	0.0105	-0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HCQ	0.0009	0.79	0.0005	0.8	0.0064	0.67	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Methods. We enrolled 18 patients (18F, mean age ±SD 39±11 years, mean disease duration ±SD 10.8±8.1 years) affected by SLE according to the 1997 ACR criteria, and 12 HS (12F, mean age ±SD 38±9.5 years). Disease activity was measured by SLEDAI-2K. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were purified and phenotypic characterization was performed. All experiments were conducted by flow cytometry.

Results. KLRG1 was expressed in a lower amount on total NK cells from SLE patients compared to HS; analysis of CD56dim and CD56bright populations showed less KLRG1 in SLE patients compared to HS (Fig. 1A). Examination of CD4+ and CD8+ T cell subsets showed less quantity of KLRG1 in SLE patients compared to HS on CD4+ naïve, effector memory, effector and also on CD8+ naïve and effector memory T cells (Fig. 1B-C). The low levels of KLRG1 on NK cells inversely correlated with the SLEDAI-2k and were inversely associated with arthritis, hematological disorders and anti-dsDNA. A direct association between KLRG1 expression on NK cells and the use of HCQ was found. Analyzing the two main subpopulations of NK cells, we observed an inverse association between KLRG1 on CD56dim cells and arthritis, hematological disorders, the SLEDAI-2k, and the presence of anti-dsDNA. KLRG1 on CD56dim was directly associated with the use of HCQ. KLRG1 on CD56bright cells was also inversely associated with arthritis and directly associated with the use of HCQ. Moreover, inverse associations were also found between KLRG1 on CD4+and CD8+ T cell subsets and arthritis and anti-dsDNA (Tab. I).

Conclusions. This study shows for the first time a reduced expression of KLRG1 in SLE patients on NK cells and T cells. The inverse associations between the levels of this receptor on NK cells and T cells and clinical features and the SLEDAI-2k, together with the direct association with the use of HCQ suggest a possible role of KLRG1 in the pathogenesis of this disease.

Keywords: *KLRG1, NK cells, T cells.*

INTERFERON STIMULATED GENE 15 CONFERISCE RESISTENZA ALLA DEPLEZIONE DELLE CELLULE T REGOLATORIE INDOTTA DA INTERFERON ALFA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

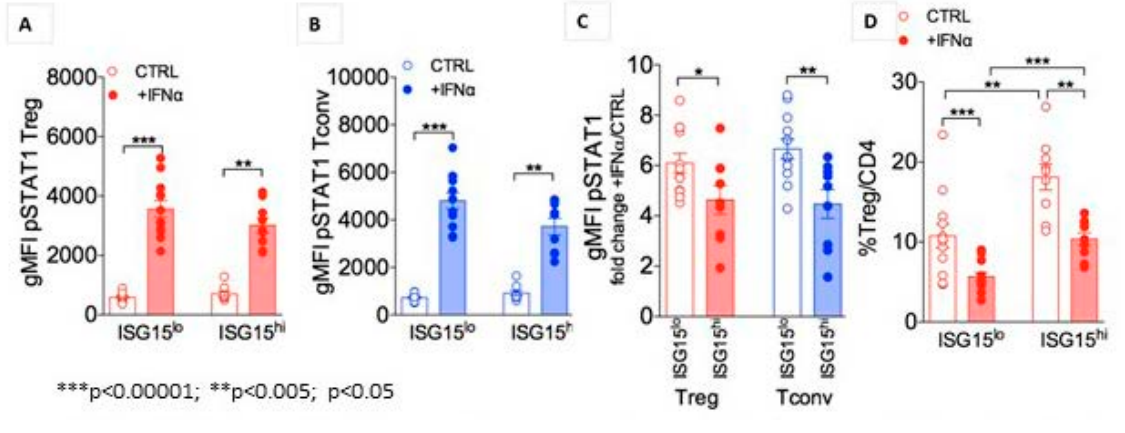
F.R. SPINELLI, I. PACELLA, S. PICONESE, F. CECCARELLI, F. MIRANDA, C. ALESSANDRI, V. BARNABA, G. VALESINI, F. CONTI

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

I dati riguardanti il numero e la funzione delle cellule T regolatorie (Treg) nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) sono contrastanti. L'interferone (IFN) di tipo I riduce la proliferazione delle Treg e ne induce apoptosi. IFN stimulated gene 15 (ISG15) è una proteina indotta dall'IFN e dotata di attività inibitoria sul segnale di IFN stesso.
Scopo dello studio: valutare l'effetto dell'IFNα e di ISG15 sulle cellule Treg e sulla fosforilazione di STAT1 in pazienti affetti da LES.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da LES secondo i criteri classificativi ACR 1997. Sono stati registrati i dati demografici, la durata di malattia e l'attività di malattia valutata mediante Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI) 2K. Le cellule mononucleate di sangue periferico

Tabella I - Dati demografici e clinici dei pazienti LES.

F:M	20:1
Età, anni (media ±DS)	45.2±12.9
Durata malattia, mesi (media ±DS)	157.5±103
SLEDAI [median(IQR)]	2 (4)



A-C. Fosforilazione di STST1 nelle Treg e nelle Tconv (stimolate con INFalfa nei pazienti ISHGhi e ISG15lo. D. Effetto dell'INFalfa sul numero di cellule Treg nei pazienti ISHG5hi e ISG15lo.

Figura 1 - Effetto di ISG15 sulla fosforilazione di STST1 e sul numero di cellule T regolatorie.

(PBMC) sono state isolate da sangue venoso. Il livello intracellulare di STAT1 fosforilato è stato analizzato in Treg (CD4+FOXP3+CD127low) e T convenzionali (Tconv) (CD4+FOXP3-) tramite citofluorimetria multiparametrica ex vivo, con o senza breve ristimolo con IFNα ricombinante. I PBMC sono stati coltivati 48 ore in presenza di anti-CD3 oppure anti-CD3 e IFNα ricombinante, e la frequenza di Treg (FOXP3+CD25+) è stata analizzata in citofluorimetria multiparametrica. L'espressione dell'mRNA per ISG15 è stata valutata mediante RT-PCR sui PBMC. I dati sono stati espressi come media ± deviazione standard o mediana (range interquartile) secondo la distribuzione della variabile. Sono stati impiegati i test di Mann-Withney e Spearman; sono stati considerati significativi valori di $p<0.05$.

Risultati. La tabella I riporta i principali dati demografici e clinici dei 21 pazienti con LES arruolati. L'espressione mediana basale di ISG15-mRNA nell'intera popolazione era 0.06 (IQR 0.16); i pazienti sono stati divisi in ISG15-high (n=9) e ISG15-low (n=12), usando come cut-off la media di espressione del mRNA. Ex vivo, dopo breve trattamento con IFNα (25 minuti), si è osservato un significativo aumento della fosforilazione di STAT1 rispetto al basale sia nelle Treg che nelle Tconv ($p<0.00001$), nei pazienti ISG15high e ISG15low (Fig. 1 A e B); tuttavia, sia nelle Treg che nelle Tconv, alti livelli di ISG15 conferivano una resistenza alla fosforilazione di STAT1 (Fig. 1 C). Dopo 48 ore in coltura con IFNα, si è osservata una riduzione delle Treg, significativamente più marcata nelle cellule ISG15low (Fig. 1D). Infine, è stata individuata una correlazione tra i livelli di ISG15-mRNA e pSTAT1 nelle Tconv e valori di SLEDAI-2K ($p=0.03$; $r=0.46$).

Conclusioni. ISG15 conferisce resistenza alla fosforilazione di STAT1 nelle cellule T convenzionali e resistenza alla deplezione delle cellule T regolatorie. Tali risultati suggeriscono un meccanismo di feedback negativo dove ISG15, indotto dall'IFNα nelle fasi acute di malattia, permette un recupero del numero delle cellule Treg.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, IFN signature, Cellule T regolatorie.*

LUPUS ITALIAN REGISTRY: STUDIO OSSERVAZIONALE PROSPETTICO MULTICENTRICO ITALIANO FARMACO-EPIDEMIOLOGICO SU FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI, BIOLOGICI E NON BIOLOGICI, NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

I. PREVETE[1], F. RUMI[1], P. CONIGLIARO[2], R. PERRICONE[2], L. COLADONATO[3], E. BARTOLONI BOCCI[4], M. FRASSI[5], A. TINCANI[5], S. SCARPATO[6], A. BORTOLUZZI[7], M. GOVONI[7], L. IACCARINO[8], E. BOZZOLO[9], V. CANTI[9], A. MANFREDI[9], G.A. RAMIREZ[9], P. ROVERE-QUERINI[9], F.R. SPINELLI[10], A. IULIANO[11], A. GALLO[11], G. CARRARA[1], C.A. SCIRÈ[1], F. CONTI[10], G.D. SEBASTIANI[11], A. DORIA[8]

[1]Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [2]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [3]U.O. Reumatologia, Università Policlinico di Bari; [4]Struttura di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia; [5]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili di Brescia; [6]U.O.D. Reumatologia, Ospedale M. Scarlato ASL Salerno, Scafati, [7]U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; [8]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; [9]U.O. di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e malattie rara, Ospedale San Raffaele, Milano; [10]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università, Roma; [11]U.O.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Scopo del lavoro. Descrivere le caratteristiche demografiche, cliniche ed il trattamento dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) che iniziano terapia con immunosoppressori biologici confrontati con pazienti che iniziano terapia con immunosoppressori convenzionali e rilevare il numero di pazienti con eventi avversi (EA) nel periodo di osservazione.

Materiali e Metodi. Da 27 centri italiani sono stati arruolati pazienti con diagnosi di LES di età >16 anni che iniziavano una nuova terapia immunosoppressiva divisi in due gruppi di trattamento: immunosoppressori biologici e non biologici. La presente analisi riporta i dati ad interim dei pazienti valutati al basale e per 36 mesi. Nel corso delle visite semestrali sono stati registrati l'attivi-

Tabella I - Caratteristiche demografiche, clinimetriche, cliniche e laboratoristiche al basale.

	Coorte biologico N= 85	Coorte non biologico N= 140	p-value
M n(%)	12 (14.46%)	19 (14.07%)	1
Età media (SD)	41.54 (13.26%)	43.18 (14.34%)	0.290
Durata di malattia- media (SD)	10.95 (8.13%)	7.84 (8.71%)	<0.001
Anni dall'esordio del primo sintomo attribuibile al LES-media (SD)	12.79 (8.05%)	9.70 (8.57%)	0.003
SLEDAI2k- media (SD)	9.87 (6.27%)	10.08 (8.33%)	0.829
SLICC-DI- media (SD)	0.99 (1.42%)	1.06 (1.43%)	0.715
Criteri ACR			
Rash a farfalla n (%)	43 (53.09%)	62 (45.59%)	0.353
Rash discoide n(%)	6 (7.41%)	17 (12.41%)	0.351
Fotosensibilità n (%)	35 (43.21%)	57 (41.91%)	0.964
Ulcere orali e nasofaringee n (%)	15 (18.52%)	22 (16.42)	0.835
Artrite non erosiva che interessa due o più articolazioni periferiche n (%)	69 (85.19%)	99 (72.26%)	0.043
Sierositi n (%)	15 (18.52%)	39 (28.68%)	0.131
Interessamento renale n(%)	34 (41.98%)	54 (39.42%)	0.819
Anemia emolitica con reticolocitosi o leucopenia in più di 2 occasioni o trombocitopenia n (%)	42 (51.85%)	58 (42.96%)	0.260
ANA n (%)	79 (96.34%)	129 (94.16%)	0.543 f
Anti-ds DNA o AntiSm o Antifosfolipidi n (%)	75 (92.59%)	110 (80.88%)	0.031
Laboratorio			
C3 (mg/dl) – media (SD)	76.01 (24.35)	78.32 (30.33)	0.343
C4 (mg/dl) – media (SD)	11.29 (6.07)	12.35 (7.8)	0.499
Globuli bianchi (1000/mcl) – media (SD)	85.32 (682.90)	111.65 (886.72)	0.018

f=test di Fisher

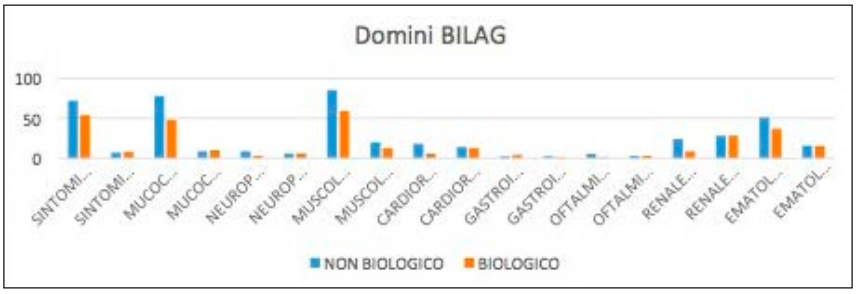


Tabella II - Farmaci biologici e non biologici in cui suddividono le due coorti.

Farmaco	N (%) pazienti	N (%) in co-terapia steroidea
Biologico		
Rituximab	10 (12.5%)	9 (90%)
Belimumab	69 (86.3%)	63 (91.3%)
Altro biologico	1 (1.2%)	1 (100%)
Non biologico		
Micofenolato	35 (28.7%)	34 (97.1%)
Azatioprina	30 (24.6%)	24 (80%)
Ciclofosfamide	9 (7.4%)	9 (100%)
Methotrexate	30 (24.6%)	26 (86.7%)
Ciclosporina	12 (9.8%)	9 (75%)
Leflunomide	2 (1.6%)	2 (100%)
Tacrolimus	3 (2.5%)	3 (100%)
Altro non biologico	1 (0.8%)	0 (0%)

tà di malattia, il danno d'organo, le modifiche di trattamento e gli EA. Per l'analisi statistica delle variabili categoriali è stato impiegato il test di Fisher quando non erano rispettate le assunzioni per il Chi-quadrato. Per le variabili continue è stato utilizzato il test T per testare la differenza delle due coorti e il test di Wilcoxon quando non erano rispettate le ipotesi di normalità.

Risultati. A Maggio 2018 sono stati reclutati 225 pazienti di cui 140 nella coorte non biologico e 85 nella coorte biologico, rispettivamente con età media (SD) pari a 43.18 (14.34) vs 41.54 (13.26) anni e durata media di malattia (SD) 7.84 (8.71) vs 10.95 (8.13) anni, p<0.001. Confrontando le due coorti si evince che la manifestazione più frequente è rappresentata dall'artrite non erosiva (77.06%), presente in 99/140 pazienti nella coorte non biologico vs 69/85 pazienti nella coorte biologico (72.26% vs 85.19%, p 0.043). In tabella I sono riportate le manifestazioni cliniche, ematologiche e sierologiche delle due coorti, mentre la frequenza dei domini dell'interessamento BILAG registrati al basale, presenti sin dall'esordio di malattia o comparsi successivamente, è riportata nel grafico. In tabella II è riportata la stratificazione dei pazienti per tipo di farmaco. La safety è stata valutata in termini di numero di soggetti che ha avuto almeno un EA nell'intero periodo di osservazione. La frequenza di EA è risultata simile nella coorte biologico rispetto a quella non-biologico 19/85 (22.35%) vs 28/140 (20%), p 0.801. Inoltre nella coorte non-biologico è stato osservato un maggior rischio di ospedalizzazioni negli ultimi 12 mesi rispetto alla coorte biologico: 65/140 (48.87%) vs 23/85 (29.49%), p 0.023.

Conclusioni. Dai risultati della nostra analisi emerge che i pazienti che iniziano una terapia immunosoppressiva biologica confrontati con quelli che iniziano la terapia convenzionale hanno una durata di malattia più lunga, presentano più frequentemente un coinvolgimento articolare ed ematologico, con un buon profilo di sicurezza e un ridotto tasso di ospedalizzazioni.

Il progetto LIRE supporterà i clinici sul rapporto rischio-benefici dei farmaci biologici a lungo termine.

Keywords: *Lupus, Registry, Biologic Therapy.*

FATTORI PREDITTIVI DI SVILUPPO DELLA SINDROME DA ANTIFOSFOLIPIDI NEI CARRIERS

A. CALLIGARO, M. TONELLO, T. DEL ROSS, M. FAVARO, E. MATTIA, A. HOXHA, A. RUFFATTI

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

Scopo del lavoro. Una coorte di carriers persistentemente positivi per anticorpi antifosfolipidi (IgG/IgM anticardiolipina e/o IgG/IgM anti-ß2 glicoproteina I e/o Lupus anticoagulants) che non presentavano le manifestazioni cliniche della Sindrome da antifosfolipidi (APS) è stata studiata con lo scopo di valutare la frequenza della comparsa del primo evento vascolare e/o ostetrico dell'APS e di verificare gli eventuali fattori predittivi.
Materiali e Metodi. Dal 1999 al 2017 sono stati seguiti 187 carriers: 177 femmine (94, 6%) e 10 (5,4%) maschi con una età media di 37,6 anni ±11 DS, per un periodo medio di 82,2 mesi ±46,7 DS (range 12-204). I carrires sono giunti alla nostra osservazione per screening per malattie autoimmuni, per screening pre-gravidico, per avvio alla terapia ì estroprogestinica, per infertilità, per familiarità autoimmune o per riscontro casuale di allungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, positività ai tests sierologici della sifilide.
Risultati. Centoventi carriers erano affetti da malattia autoimmune (64,2%) (31 da tiroiditi, 28 da lupus eritematoso sistemico, 18 da connettivite indifferenziata, 13 da piastrinopenia, 9 da Sindrome di Sjögren e 21 da altre patologie autoimmuni). Durante il follow up 13 soggetti hanno sviluppato un evento trombotico: 8 trombosi venosa profonda, 2 stroke, 1 TIA, 1 trombosi arteriosa ed 1 infarto miocardico. Il confronto statistico fra le caratteristiche dei carriers rimasti tali e quelle dei carriers diventati APS ha mostrato una significativa associazione di questi ultimi con la presenza di triplice positività antifosfolipidica (IgG/IgM anticardiolipina e/o IgG/IgM anti-ß2 glicoproteina I e/o Lupus anticoagulants) (p=0,0002), di malattia autoimmune (p=0,0052) e di fattori di rischio per eventi tromboembolici (p=0,0001). Sono state inoltre seguite 81 gravidanze di carriers: 65 sono state trattate con aspirinetta +/- eparina a dosaggio profilattico mentre 16 non hanno fatto prevenzione. Tutte hanno avuto un esito favorevole della gravidanza, anche se in 4 casi sono comparse complicanze materne (1 HELLP, 2 preeclampsie, 1 trombosi venosa profonda). Il confronto statistico tra le gravidanze con e senza complicanze ha evidenziato una prevalenza significativa della triplice positività antifosfolipidica (p=0,001) e di malattia autoimmune (p=0,019) nelle donne che hanno manifestato complicanze. Invece non emergeva alcuna differenza significativa tra le gravidanze trattate e quelle che non avevano ricevuto alcun trattamento.
Conclusioni. Questo studio mostra che nei carriers di antifosfolipidi la triplice positività, i fattori di rischio tromboembolico e la presenza di malattia autoimmune possono essere considerati predittivi di sviluppo del primo evento trombotico e/o ostetrico durante il follow-up.

Keywords: *Carrier, Anticorpi antifosfolipidi, Evento trombotico.*

COMUNICAZIONI ORALI
ARTRITE REUMATOIDE

Moderatori: A. De Cata (S. Giovanni Rotondo, FG)*, R. Foti* (Catania)

RUOLO DELLA VIMENTINA COME TARGET DEGLI ANTICORPI DIRETTI CONTRO LE PROTEINE CARBAMILATE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A. Pecani[1], T. Colasanti[1], C. Alessandri[1], M. Leopizzi[1], R. Mancini[2], F. Conti[1], G. Valesini[1], F.R. Spinelli[1]
Roma[1], Gorizia[2]

L'INIEZIONE DI LIPOPOLISACCARIDE PROMUOVE L'INSORGENZA DI ARTRITE IN UN MODELLO MURINO DI PARODONTITE

A. Scanu, C. Giraudo, F. Galuppini, V. Lazzarin, G. Pennelli, S. Sivolella, F. Oliviero, P. Galozzi, M. Rugge, R. Stramare, R. Luisetto, L. Punzi
Padova

LIVELLI DI SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 (STAT3) NEI LINFOMONOCITI DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: UN POSSIBILE BIOMARKER DI ATTIVITA' DI MALATTIA

S. Perniola, F. Cacciapaglia, D. Natuzzi, R. Bizzoca, N. Lacarpia, V. Venerito, F. Iannone
Bari

INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND DISTRIBUTION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RA

G. Guerrini[1], A. Zanetti[2], M. Riva[3], M.R. Pozzi[3], G. Carrara[2], M. Govoni[1], G. Corrao[1], C.A. Scire[1,2]
Ferrara[1], Milano[2], Monza[3]

SUSTAINED CLINICAL REMISSION WITH B-DMARDS TREATMENT IMPACTS THE 10-YEARS CARDIOVASCULAR RISK SCORES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

M. Fornaro, F. Cacciapaglia, D. Renna, F. Cafarelli, G. Lopalco, C. Scioscia, M.G. Anelli, G. Lapadula, F. Iannone
Bari

AN EXPLORATORY STUDY ON THE ROLE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN IMPROVING PAIN AND DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

G. Adami[1], O. Viapiana , L. Bogliolo[2], F.P. Cantatore[3], M. Varenna[4], N. Malavolta[5], A. Del Puente[6], M. Muratore[7], G. Orsolini[1], D. Gatti[1], M. Rossini[1]
Verona[1], Pavia[2], Foggia[3], Milano[4], Bologna[5], Napoli[6], Lecce[7]

RUOLO DELLA VIMENTINA COME TARGET DEGLI ANTICORPI DIRETTI CONTRO LE PROTEINE CARBAMILATE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

A. PECANI[1], T. COLASANTI[1], C. ALESSANDRI[1], M. LEOPIZZI[2], R. MANCINI[3], F. CONTI[1], G. VALESINI[1], F.R. SPINELLI[1]

[1]Sapienza Universita di Roma, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Roma;
[2]Dipartimento di Scienze Medico Chirurgicali e Biotecnologie, Sapienza Universita di Roma;
[3]Ospedale di Gorizia, Azienda per l'Asistenza Sanitaria 2, Bassa Friulana Isontina, Gorizia

Scopo del lavoro. Nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) è descritto un eccesso rischio cardiovascolare determinato dall'aterosclerosi accelerata e legato principalmente alle cellule e molecole della flogosi e all'effetto di autoanticorpi. La disfunzione endoteliale è la fase più precoce e reversibile dello sviluppo della placca aterosclerotica. Studi in vitro hanno dimostrato che gli anticorpi diretti contro le proteine carbamilate (anti-CarP), recentemente descritti nei pazienti con AR, possono indurre la produzione di Vascular Cell Adhesion Molecule (VCAM-1), l'attivazione di Interleukin-1 Receptor-Associated Kinase (IRAK-1), Nuclear Factor kB (NF-kB) e di inducible Nitric Oxide Synthase (iNOS) nelle cellule endoteliali (1, 2). Inoltre, nei pazienti affetti da AR, gli anti-CarP sono associati all'alterazione della funzione endoteliale (3).

Obiettivi dello studio.

1) analizzare il ruolo della vimentina come bersaglio della risposta autoanticorpale nel siero di pazienti affetti da AR;
2) indagare l'espressione di vimentina e di proteine carbamilate nelle cellule endoteliali.

Materiale e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da AR. La Vimentina è stata carbamilata ed usata come antigene per la ricerca di anticorpi anti-Vimentina Carbamilata (CarVim), mediante metodica immunoenzimatica. Le cellule sono state incubate con anticorpo anti-vimentina e anticorpo anti-proteine carbamilate. La presenza della vimentina e delle proteine carbamilate è stata indagata mediante immunofluorescenza sulla linea mmortalizzata di cellule endoteliali EAhy 926.

Risultati. Sono stati arruolati 88 pazienti affetti da AR (F:M =79:9, età media =56±13 anni). Gli anticorpi anti-CarVim sono stati riscontrati nel 9% della popolazione con un titolo medio di 442 aU/ML (IQR 303 aU/ml). Mediante immunofluo-

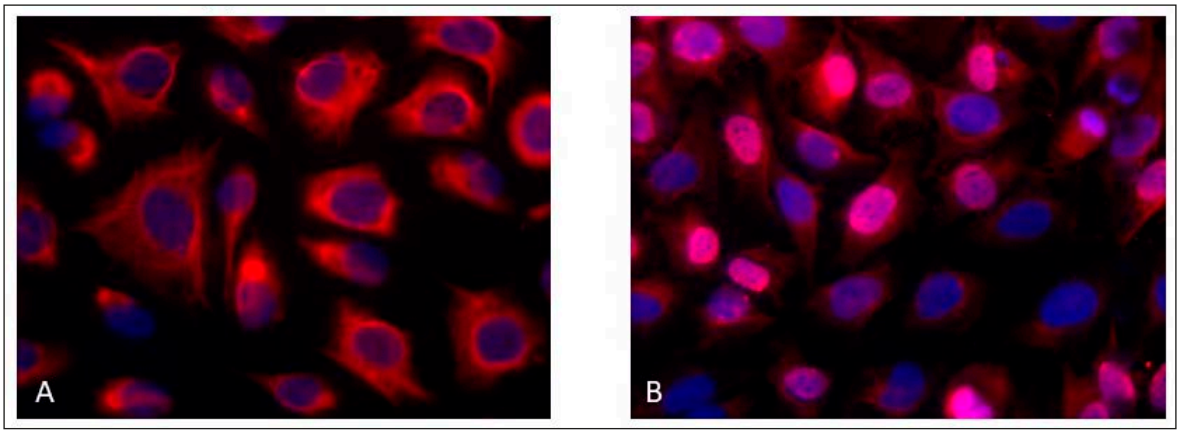


Figura 1 - L'immunofluorescenza evidenzia la vimentina (A) e le proteine carbamilate (B) nelle cellule endoteliali Eahy.926.

rescenza è stata evidenziata la presenza della Vimentina e, parallelamente, la presenza di proteine Carbamilate nelle cellule endoteliali (Fig. 1).

Conclusioni. I risultati dello studio confermano che la Vimentina rappresenta uno dei bersagli antigenici degli anticorpi anti-CarP riscontrabili nel siero dei pazienti affetti da AR. La presenza di proteine carbamilate e vimentina nelle cellule endoteliali suggerisce che gli anti-CarVim potrebbero legare la proteina modificata e determinare l'attivazione dell'endotelio e della conseguente disfunzione endoteliale.

BIBLIOGRAFIA

1. Pecani A, Alessandri C, et al. Arthr Res Ther. 2016.
2. Pecani A, et al. Reumatismo 2017.
3. Spinelli FR, Pecani A, et al. BMC Musculoskelet Disord. 2017.

Keywords: *Vimentina, Anti-carbamilati, Artrite reumatoide.*

L'INIEZIONE DI LIPOPOLISACCARIDE PROMUOVE L'INSORGENZA DI ARTRITE IN UN MODELLO MURINO DI PARODONTITE

A. SCANU[1], C. GIRAUDO[2], F. GALUPPINI[3], V. LAZZARIN[3], G. PENNELLI[3], S. SIVOLELLA[4], F. OLIVIERO[1], P. GALOZZI[1], M. RUGGE[3], R. STRAMARE[2], R. LUISETTO[5], L. PUNZI[1]

[1]Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; [2]Istituto di Radiologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; [3]U.O.C. di Anatomia Patologica, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; [4]Clinica Odontoiatrica, Dipartimento di Neuroscienze, Università di Padova, [5]Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova

Scopo del lavoro. Nonostante studi in vivo abbiano dimostrato che la parodontite aggrava l'artrite sperimentale, non esistono modelli animali che riproducano la co-insorgenza delle due malattie. Lo scopo del nostro studio è stato valutare l'effetto artritogenico del lipopolisaccaride (LPS) in un modello murino di parodontite.

Materiali e Metodi. 50 ng di LPS in 5µl di PBS sono stati iniettati ogni 48 ore nella gengiva vestibolare del secondo molare della mascella sinistra di topi CD1. Topi non trattati o iniettati con l'LPS nella coda sono stati utilizzati come controlli. Gli animali (n=10 per condizione) sono stati monitorati giornalmente per valutare la comparsa di artrite utilizzando uno score visivo predefinito (scala:0-5) e la misurazione dello spessore delle zampe con un calibro. 2 settimane dopo la nona iniezione, i topi sono stati sacrificati per prelevare campioni di sangue, mascelle e zampe. La mascella sinistra è stata analizzata mediante micro CT e la perdita di osso alveolare è stata valutata misurando la distanza tra la giunzione cemento-smalto (CEJ) e la cresta alveolare (ABC) di ciascun molare. Un esame ecografico (US) è stato eseguito per misurare lo spazio articolare della caviglia. I tessuti parodontali e delle zampe sono stati processati per l'analisi istologica. Infiammazione, proliferazione vascolare e riassorbimento osseo sono stati valutati (score 0-3) nelle mascelle. Infiammazione, formazione di panno, erosione cartilaginea e ossea sono state valutate (score 0-5) nelle articolazioni delle caviglie. I livelli sierici di CXCL1, IL-1β, IL-6, TNF e anticorpi anti-citrullina (anti-CCP) sono stati determinati mediante ELISA.

Risultati. Gonfiore e infiammazione osservati nelle caviglie dalla quinta iniezione parodontale, proseguivano per i successivi 23 giorni con spessore delle zampe e score superiori a quelli dei topi non trattati (al sacrificio $p<0,001$). La distanza CEJ-ABC era maggiore nei topi inoculati (0,29±0,08 mm) rispetto ai controlli (0,17±0,05 mm). L'LPS induceva un sostanziale riassorbimento osseo alveolare (score 1,8±0,42) e una moderata proliferazione vascolare (score: 2,2±0,42) nel tessuto parodontale, ma non infiammazione. L'US ha rivelato la presenza di versamento e spazio articolare 1,5 volte maggiore nella caviglia dei topi con parodontite rispetto ai controlli. Infiltrato leucocitario (score: 2,60±1,43) e proliferazione sinoviale (score: 2,50±1,23) sono stati osservati nelle articolazioni della caviglia dei topi trattati per via orale. Gli stessi campioni presentavano una lieve erosione cartilaginea (score: 1,45±1,19) e ossea (score: 0,85±0,67). Gli animali che avevano ricevuto l'iniezione nella coda non mostravano segni di artrite. Nei topi artritici la secrezione di CXCL1, IL-6 e TNF aumentava rispettivamente di 5, 2 e 8 volte rispetto ai sani. Nonostante le differenze non fossero significative, IL-1β e anti-CCP erano aumentati negli animali con le due malattie.

Conclusioni. Questo studio dimostra che artrite e parodontite sperimentali possono co-insorgere dopo l'iniezione orale di LPS. Il nostro modello può essere utile per comprendere i meccanismi alla base del legame tra parodontite e artrite.

Keywords: *Parodontite, Lipopolisaccaride, Modelli in vivo.*

LIVELLI DI SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 (STAT3) NEI LINFOMONOCITI DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: UN POSSIBILE BIOMARKER DI ATTIVITÀ DI MALATTIA

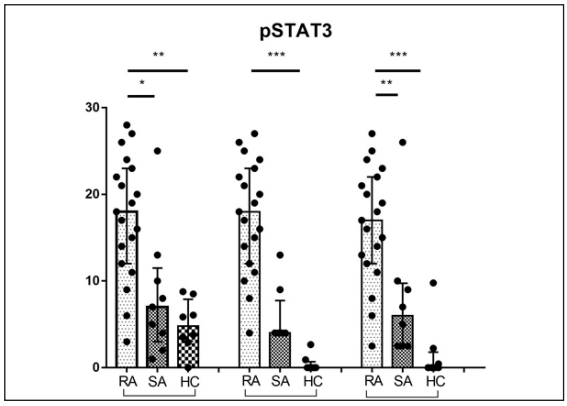
S. PERNIOLA, F. CACCIAPAGLIA, D. NATUZZI, R. BIZZOCA, N. LACARPIA, V. VENERITO, F. IANNONE

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari

Scopo del lavoro. La via JAK-STAT controlla la proliferazione, differenziazione, migrazione e morte delle cellule del sistema immunitario attraverso la regolazione dell'espressione di citochine e fattori di crescita. Nei pazienti affetti dall'artrite reumatoide (RA), diversi studi hanno dimostrato che l'attivazione della STAT3, attraverso la sua fosforilazione in pSTAT3, è legata all'aumento dei livelli circolanti di IL-6, IL-11 e IL-12. Questo studio si pone l'obiettivo di valutare I livelli di espressione di STAT3 e pSTAT3 nei linfomonociti di sangue venoso periferico di pazienti affetti da RA, dimostrando l'eventuale correlazione con l'attività di malattia e i suoi indici (VES, PCR, clinimetria).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da RA secondo i criteri 2010 EULAR/ACR. Criteri di esclusione sono stati: minore età, donne in stato di gravidanza o allattamento, concomita altra patologia reumatologica. All'avvio di una qualsiasi nuova terapia (csDMARDs o bDMARDs), sono stati raccolti i dati demografici, laboratoristici (VES, PCR), clinimetrici (DAS28, CDAI) e un campione di sangue venoso periferico. I livelli di STAT3 e pSTAT3 sono stati valutati nei linfomonociti, cellule T CD4+ e monociti CD14+ per mezzo della citofluorimetria (FACS) e western-blot (WB). L'espressione genica di STAT3 è stata valutata tramite qPCR. I livelli di pSTAT3 sono stati correlate, quindi, con i dati demografici, laboratoristici e clinici. Sono stati utilizzati gli opportuni test statistici non parametrici (test di Mann-Whitney, test di Kolmogorov-Smirnov, test di Spearman).

Risultati. Sono stati confrontati i livelli di STAT3 e pSTAT3 di ventitré pazienti affetti da RA, 14 pazienti affetti da spondiloartriti sieronegative (SA) e 8 controlli sani (HC). Mentre i livelli di STAT3 tra i tre gruppi non differiva (FACS, WB, qPCR), i livelli di pSTAT3 erano maggiori nei pazienti RA (9,6%) rispetto ai pazienti SA (2,66%) (p: 0.005) o HC (4,79%) (p: 0.04); in particolare, la pSTAT3 era espressa differentemente nelle cellule T CD4+ e nei monociti CD14+ (Fig. 1). È stata, inoltre, dimostrata la presenza di una correlazione tra i livelli di pSTAT3 nelle cellule CD14+ e i livelli di VES (p: 0.025; r: 0,4552). Nessuna correlazione è stata trovata tra i livelli di pSTAT3 e BMI o durata di malattia nella RA.



Conclusioni. In questo studio, la STAT3 è risultata maggiormente presente in forma attivata nei pazienti affetti da RA piuttosto che nei pazienti affetti da SA o nei soggetti sani. Monociti (come pure i macrofagi) e cellule T hanno un ruolo importante nella RA. Isomaki et al. ha già dimostrato la presenza di una correlazione tra i livelli sierici di IL-6 e pSTAT3, per cui è possibile pensare di utilizzare la pSTAT3 come un biomarker di attività di malattia. Ulteriori studi, tuttavia, sono necessari per comprendere l'importante ruolo che la via JAK-STAT riveste nell'ambito dell'artrite reumatoide.

Keywords: *Via JAK-STAT, Biomarker, Artrite reumatoide.*

INCIDENCE OF CARDIOVASCULAR EVENTS AND DISTRIBUTION OF CARDIOVASCULAR RISK FACTORS IN PATIENTS WITH RA

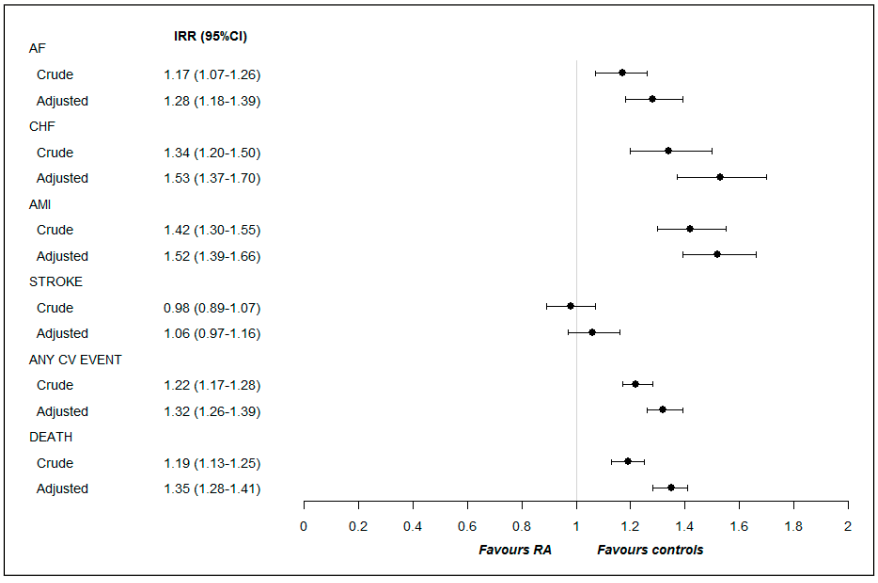
G. GUERRINI[1], A. ZANETTI[2], M. RIVA[3], M.R. POZZI[3], G. CARRARA[2], M. GOVONI[1], G. CORRAO[4], C.A. SCIRÈ[1,2]

[1]U.O.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna, Ferrara; Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara; [2]Epidemiology Unit, Italian Society for Rheumatology, Milano; [3]Rheumatology Unit, Hospital San Gerardo Monza; [4]Department of Statistics and Quantitative Methods, Unit of Biostatistic, Epidemiology and Public Health, University of, Milano

Aim of the Study. Cardiovascular (CV) morbidity is a major burden in Rheumatoid Arthritis (RA), with an almost 1.5-fold increased CV morbidity and mortality. This analysis aims to estimate the incidence of CV events in RA compared to the general population, and to evaluate the influence of RA on CV morbidity independently from conventional CV risk factors.

Materials and Methods. This is a retrospective cohort study on administrative healthcare databases (AHD). Data were obtained from AHD of the Lombardy Region, Italy (2004-2013). RA-patients with a certified diagnosis (exemption code 006.714.0) without previous CV events were included. Non-RA control group included patients without RA and without CV history. Clinical characteristics included age, sex and CV risk factors (hypertension, diabetes mellitus (DM) and dyslipidemia). Incidence rates (1000 person-years) of atrial fibrillation (AF), congestive heart failure (CHF), stroke, acute myocardial infarction (AMI), any CV event and overall mortality were estimated. CV risk factors and events were defined based on existing algorithms combining exemptions codes and drug delivery. The relationship between RA and CV events was assessed using Poisson models, and results are reported as incident rate ratios (IRR), crude and adjusted for pre-specified confounders.

Results. This analysis included 20.923 RA-patients and 245.744 non-RA controls. The analysis of CV risk factors in RA showed higher prevalence of hypertension (25.82% vs 23.11%, p<0.001), lower dyslipidemia (15.07% vs 16.10%, p<0.001), no differences for DM (8.55% vs 8.37%, p=0.392). Patients with hypertension treated with at least 1



antihypertensive drug were 65.8% in the RA group and 65.9% in the controls (p=0.9). In contrast, statistically significant association were found in DM and dyslipidemia: RA patients were more treated with hypoglycemic agents than non-RA patients (41.4% vs 37.8%, p=0.002), while statin therapy is less prescribed in patients with RA (70.5% vs 76.6%, p<0.001).
Compared to 18,810 (7.7%) CV events in the control group, 1,932 (9.2%) RA patients experienced at least one CV event during the follow-up period (2009-2013): 649 cases of AF (6.73%), 374 (3.88%) CHF, 487 (5.05%) stroke, 578 (6%) AMI and 1939 (9.27%) death.
Compared to controls, RA patients showed a higher incidence rate of AF [IRR(CI) 1.17 (1.07-1.26); adj-IRR 1.28 (1.18-1.39)], CHF [IRR 1.34 (1.20-1.50); adj-IRR 1.53 (1.37-1.70)], AMI [IRR 1.42 (1.30-1.55); adj-IRR 1.52 (1.39-1.66)] and mortality [1.19 (1.13-1.25); adj-IRR 1.35 (1.28-1.41)]. No statistical significance was found in stroke.
Conclusions. RA increases the risk to develop CV events as AF, CHF, AMI and overall mortality. This analysis confirms a more than 30% excess of CV morbidity in RA patients, not fully explained by traditional CV risk factors. Interation between RA and suboptimal CV risk factor management may explain such discrepancy, indicating the need of a better stratification and management in RA.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Cardiovascular risk, Cardiovascular management.*

SUSTAINED CLINICAL REMISSION WITH B-DMARDS TREATMENT IMPACTS THE 10-YEARS CARDIOVASCULAR RISK SCORES IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

M. FORNARO, F. CACCIAPAGLIA, D. RENNA, F. CAFARELLI, G. LOPALCO, C. SCIOSCIA, M.G. ANELLI, G. LAPADULA, F. IANNONE

Rheumatology Unit; Department of Emergency and Organs Transplantation (DETO), University of Bari

Objectives. Patients with rheumatoid arthritis (RA) have an excess risk of cardiovascular (CV) disease. We aimed to assess whether 5 years treatment with biologic DMARDs can impact on the 10 year CV risk assessed with different scores.

Methods. In this monocentric study we retrospectively evaluated data available at 2012 and 2017 to calculate the CV scores according to the Italian CV risk score Cuore project (1), QRISK2-2017 score (2) and the score proposed by Solomon DH et al. (3). Moreover, RA characteristics were registered and correlated to the risk scores at baseline and after 60 months of treatment with RA approved biologic agents. Any CV event was registered.

Results. 110 patients with RA treated for the first time with a bDMARDs, and no prior CV events were included (mean age 52±11.3 years; 80% women; median disease duration 36 months). During the evaluated period 47 (42%) patients switched to a different bDMARD, 10 (9%) patients stopped the treatment for side effects and 3 (2.7%) patients with high CV risk scores at baseline presented a CV event within 4 years (2 myocardial infarction and 1 stroke). At baseline we observed a mean CV risk of 3.69 (95% confidence interval [CI], 2.70-4.68) assessed as moderate by the Cuore project, 10.64 (95%CI 8.48-12.8) and 10.43 (95%CI 8.61-12.24) considered as high risk according to the QRISK2-2017 and Solomon's scores, respectively. After 5 years we recorded a significant increase in CV risk assessed by the Cuore project and the QRISK2-2017 score [4.20 (95%CI 3.23-5.18) and 13.12 (95%CI 10,72-15,53), respectively; P<0.001 vs baseline]. In comparison with baseline the change in the Solomon's score did not reach the statistical significance [10.68 (95%CI 8.78-12.58); P=0.66]. In 38 (39.2%) patients that achieved persistent CDAI remission/low disease activity during the entire 5 years follow-up we observed a statistically significant reduction in the Cuore project score [4.1 (95%CI 2.1-6) vs 3.8 (95%CI 2.3-5.3); P=0.02) and in the Solomon's score [9.3 (95%CI 5.6-13) vs 7.8 (95%CI 5.2-10.5); P=0.04).

No statistical significance was found in CV risk scores stratifying patients for disease duration, RA specific disease characteristics, and mechanism of action and/or number of switch in bDMARD treatment.

Conclusions. RA patients are at moderate/high CV risk as assess by the different CV risk scores used, more consistent if inflammatory or disease specific items are considered in the score. Sustained CDAI remission obtained with bDMARDs can invert CV risk progression for 5 years estimated by Cuore project and Solomon's score, despite aging.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Cardiovascular risk, Comorbidity.*

AN EXPLORATORY STUDY ON THE ROLE OF VITAMIN D SUPPLEMENTATION IN IMPROVING PAIN AND DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

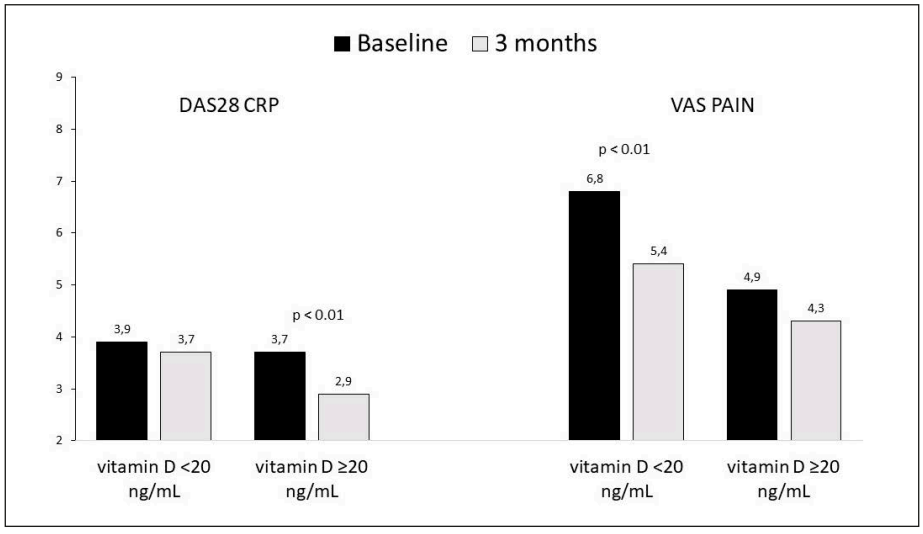
G. ADAMI[1], O. VIAPIANA[1], L. BOGLIOLO[2], F.P. CANTATORE[3], M. VARENNA[4], N. MALAVOLTA[5], A. DEL PUENTE[6], M. MURATORE[7], G. ORSOLINI[1], D. GATTI[1], M. ROSSINI[1]

[1]Università di Verona, Unità di Reumatologia; [2]Policlinico Fondazione San Matteo, Unità di Reumatologia, Pavia; [3]Università di Foggia, Unità di Reumatologia, Foggia; [4]Istituto Gaetano Pini, Unità di Reumatologia, Milano; [5]Ospedale Sant'Orsola-Malpighi, Unità di Reumatologia, Bologna; [6]Università Federico II, Unità di Reumatologia, Napoli; [7]Ospedale Galateo San Cesario, Unità di Reumatologia, Lecce

Background and Objectives. Lower serum vitamin D levels have been associated with various autoimmune disorders. Especially in patients affected by Rheumatoid Arthritis (RA), has been observed an inverse correlation between serum levels of 25-hydroxyvitamin D (25OHD), pain and disease activity, but the cause-effect relationship is not clear. The aim of this exploratory study is to investigate the effects of supplementation with cholecalciferol (vitD3) in improving pain and disease activity in RA patients with or without vitamin D deficiency (25OHD <20 ng/ml).

Methods. In this prospective open-label intervention study, patients fulfilling the EULAR/ACR 2010 criteria for diagnosis of RA, in non-remission (DAS28-CRP>2,6), on stable disease-modifying antirheumatic drugs, and whose treatment was not expected to be changed over a 3-month period following inclusion, were recruited. DAS28-CRP, VAS pain and serum levels of 25OHD, were evaluated at the baseline and after 3 months of supplementation with oral 100,000 IU/monthly of vitD3.

Results. A sample composed by 61 patients (47 females), with an average age (SD) of 58 (12) years within 26-86 years range were included. At baseline the mean (SD) 25OHD levels were 22 (10) ng/mL. 57% of the patients were found to have vitamin D deficiency (<20 ng/mL). Mean serum 25OHD levels improved from 13±5 to 32±12 and from 29±7 to 41±10 ng/mL in patients with or without vitamin D deficiency, respectively. At baseline, mean VAS pain was significantly higher in patients with vitamin D deficiency. In the figure are shown DAS28-CRP and VAS pain at baseline and after 3 months of vitD3 supplementation both in patients with or without vi-



tamin D deficiency. After large doses of VitD3, VAS pain significantly decreased in patients with vitamin D deficiency, while DAS28-CRP significantly improved only in patients without vitamin D deficiency at baseline.

Conclusions. VitD3 supplementation appears to be associated with significant and different effects on pain and disease activity in RA patients dependent on 25OHD serum levels. Vitamin D deficiency (<20 ng/mL) seems to be mainly correlated with pain, while higher levels of 25OHD might have immunomodulatory effects. A randomized, double-blind, low versus high vitD3 dose, placebo controlled trial is recommended.

Keywords: *Vitamin D, Rheumatoid arthritis, Pain.*

COMUNICAZIONI ORALI
MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE, VASCULITI

Moderatori: C. Ferri (Modena)*, I. Pontikaki* (Milano)

IL PROFILO DI SICUREZZA DEGLI INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA 1 ANAKINRA E CANAKINUMAB NELLA REAL-LIFE: STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO MULTICENTRICO NAZIONALE

J. Sota[1], A. Vitale[1], A. Insalaco[2], P. Sfriso[3], G. Lopalco[4], G. Emmi[5], M. Cattalini[6], R. Manna[2], R. Cimaz[5], R. Priori[2], R. Talarico[7], S. Gentileschi[1], C. Fabiani[8], S. Colafrancesco[2], G. Valesini [2], M. Mosca[7], S. De Vita[9], A. Tincani[6], G. Lapadula[4], B. Frediani[1], F. Iannone[4], L. Punzi[3], C. Salvarani[10], M. Galeazzi[1], D. Rigante[2], L. Cantarini[1]

Siena[1], Roma[2], Padova[3], Bari[4], Firenze[5], Brescia[6], Pisa[7], Milano[8], Udine[9], Reggio Emilia[10]

IDENTIFICATION OF RARE CODING VARIANTS IN IL-1-RELATED PATHWAYS IN PATIENTS WITH ADULT-ONSET STILL'S DISEASE

G. Cavalli[1], R. Van Deuren[2], P. Arts[2], M. Steehouwer[2], C. Gilissen[2], P. Sfriso[3], S. Colafrancesco[4], R. Priori[4], L. Cantarini[5], E. Baldissera[1], F. Van De Veerdonk[2], A. Hoischen[2], L. Dagna[1], C. Dinarello[7]

Milano[1], Nijmegen - NE[2], Padova[3], Roma[4], Siena[5], Denver- CO[7]

SWITCH DA INFLIXIMAB ORIGINATOR AL BIOSIMILARE CT-P13: EFFICACIA E SICUREZZA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET

V. Venerito[1], G. Lopalco[1], L. Cantarini[2], C. Fabiani[3], M. Nivuori[1], F. Cacciapaglia[1], M. Galeazzi[2], G. Lapadula[1], F. Iannone[1]

Bari[1], Siena[2], Rozzano, MI[3]

LA PRESENZA DELL'UVEITE È ASSOCIATA AD UNA RISPOSTA PERSISTENTE AGLI INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA-1 ANAKINRA E CANAKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET

C. Fabiani[1,2], A. Vitale[2], D. Rigante[4], G. Emmi[5], G. Lopalco[6], G. Di Scala[5], J. Sota[2], I. Orlando[2], R. Franceschini[2], B. Frediani[2], M. Galeazzi[2], F. Iannone[6], G.M. Tosi[2], L. Cantarini[2]

Rozzano, MI[1], Siena[2], Roma[4], Firenze[5], Bari[6]

PREDITTORI DI RISPOSTA CLINICA A LUNGO TERMINE IN PAZIENTI CON UVEITE CONNESSA ALLA MALATTIA DI BEHÇET TRATTATI CON INFLIXIMAB E ADALIMUMAB

A. Vitale[1], C. Fabiani[1,2], D. Rigante[4], G. Emmi[5], G. Lopalco[6], J. Sota[1], L. Vannozzi[5], G. Di Scala[5], S. Guerriero[8], I. Orlando[1], R. Franceschini[1], M. Capozzoli[1], B. Frediani[1], M. Galeazzi[1], F. Iannone[6], G.M. Tosi[1], L. Cantarini[1]

Siena[1], Rozzano, MI[2], Roma[4], Firenze[5], Bari[6]

IDENTIFICATION OF GALECTIN-3 AS AN AUTO-ANTIGEN IN IGG4-RELATED DISEASE USING MONOCLONAL ANTIBODIES FROM DOMINANTLY EXPANDED PATIENT-DERIVED PLASMABLASTS

E. Della Torre[1], C. Perugino[2], S. Alsalem[2], H. Mattoo[2], V. Mahajan[2], J.H. Stone[2], S. Pillai[2]

Milano[1], Boston - MA[2]

IL PROFILO DI SICUREZZA DEGLI INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA 1 ANAKINRA E CANAKINUMAB NELLA REAL-LIFE: STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO MULTICENTRICO NAZIONALE

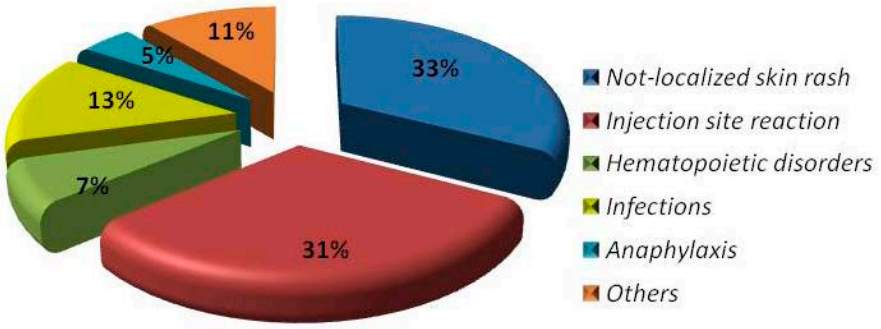
J. SOTA[1], A. VITALE[1], A. INSALACO[2], P. SFRISO[3], G. LOPALCO[4], G. EMMI[5], M. CATTALINI[6], R. MANNA[7], R. CIMAZ[8], R. PRIORI[9], R. TALARICO[10], S. GENTILESCHI[1], C. FABIANI[11], S. COLAFRANCESCO[9], G. VALESINI[9], M. MOSCA[10], S. DE VITA[12], A. TINCANI[13], G. LAPADULA[4], B. FREDIANI[1], F. IANNONE[4], L. PUNZI[3], C. SALVARANI[14], M. GALEAZZI[1], D. RIGANTE[15], L. CANTARINI[1]

[1]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Siena; [2]Unità di Reumatologia, Ospedale Pediatrico Bambin Gesù, Roma; [3]U.O. Reumatologia, Università di Padova; [4]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; [5]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze; [6]Clinica Pediatrica, Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia; [7]Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma; [8]Unità di Reumatologia Pediatrica, A.O.U. Meyer, Firenze; [9]Unità di reumatologia, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma; [10]U.O. Reumatologia, Università di Pisa; [11]Dipartimento di Oftalmologia, Humanitas Research Hospital, Milano; [12]Clinica di Reumatologia, Università di Udine; [13]Clinica di Reumatologia ed Immunologia, Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia; [14]Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera ASMN, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico, Reggio Emilia; [15]Istituto di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma

Scopo del lavoro. Pochi sono gli studi attualmente disponibili in letteratura per quanto riguarda il profilo di sicurezza degli inibitori dell'interleuchina (IL)-1 nella real-life. Scopo del nostro lavoro era quello di descrivere il profilo di sicurezza di anakinra (ANA) e canakinumab (CAN) in un contesto di dati provenienti dalla real-life.

Materiali e Metodi. Dati clinici, demografici e terapeutici appartenenti a 425 pazienti per un totale di 526 regimi di trattamento con ANA e CAN venivano raccolti e analizzati retrospettivamente. ANA e CAN erano somministrati rispettivamente in 421 e 105 regimi di terapia.

Risultati. Durante un follow-up medio di 24.39±27.04 mesi sono stati individuati 89 eventi avversi (EA), di cui 13 (14.61%) classificati come EA seri (EAs). Il tasso globale stimato di EA e EAs era 8.4 per 100 pazienti-anno. I problemi relativi alla sicurezza si presentavano più frequentemente in pazienti con età maggiore di 65 anni rispetto ai pazienti pediatrici (p=0.002). Nessuna differenza nel profilo di safety veniva osservata tra la monoterapia con ANA e CAN e la terapia di combinazione con immunosoppressori convenzionali (p=0.055). Una differenza significativa emergeva quando si escludevano dagli EA le reazioni al sito di iniezione



(p=0.01). Il sesso (p=0.462), la diversa linea biologica di trattamento (p=0.775) e i diversi regimi terapeutici (p=0.70 ANA; p=0.39 CAN) non differivano significativamente in termini di safety. La drug retention rate globale era significativamente differente tra il gruppo di pazienti nel quale non si verificavano EA ed il gruppo in cui tali eventi si verificano (p<0.0001). Stratificando per ANA e CAN, la significativa si manteneva solo per ANA (p<0.0001 ANA; p>0.05 CAN).

La durata del trattamento era l'unica variabile associata significativamente con la comparsa di EA (OR=0.399 [C.I. 0.250–0.638], p=0.0001). Nel loro complesso, ANA e CAN hanno dimostrato un eccellente profilo di sicurezza; il rischio di sviluppare EA e EAs tende a diminuire con il tempo.

Keywords: *Profilo di sicurezza, Anakinra, Canakinumab.*

IDENTIFICATION OF RARE CODING VARIANTS IN IL-1-RELATED PATHWAYS IN PATIENTS WITH ADULT-ONSET STILL'S DISEASE

G. CAVALLI[1], R. VAN DEUREN[2], P. ARTS[2], M. STEEHOUWER[2], C. GILISSEN[2], P. SFRISO[3], S. COLAFRANCESCO[4], R. PRIORI[4], L. CANTARINI[5], E. BALDISSERA[6], F. VAN DE VEERDONK[2], A. HOISCHEN[2], L. DAGNA[1,7]

[1]Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; [3]University of Padua, Padua; [4]La Sapienza University, Rome, The Netherlands; [5]Siena University, Siena; [6]San Raffaele Hospital, Milan; [7]University of Colorado, Denver, USA

Aim of the work. Adult-onset Still's disease (AOSD) is a rare autoinflammatory disease characterized by fever, arthritis, and multi-organ involvement. Inflammation in AOSD is mediated by interleukin (IL)-1beta, as confirmed by the dramatic clinical efficacy of selective blockers of this cytokine. The genetic predisposition to this rampant IL-1-driven inflammation remains nevertheless elusive. Previous
studies failed to identify associations between polymorphisms in the genes encoding IL-1 and AOSD, thus pointing at more complex genetic mechanisms. This 'missing heritability' cannot be adequately investigated with traditional techniques for genetic partitioning, such as GWAS, which only assess common variants and polymorphisms. Studies focusing on highly penetrant rare variants or different types of mutations (i.e. small copy-number variations; insertions/deletions) are warranted.

We hypothesized that genetically determined changes in IL-1-related pathways resulting in excessive IL-1beta activity lead to the development of autoinflammation in AOSD. Scope of this study was to unravel the combined mutational variation of a network of IL-1-related receptors, pathways, counter-regulators, and cellular processes possibly involved in the pathogenesis of AOSD and IL-1-mediated inflammation in general.

Methods. We collected clinical, demographic, and genetic data from a large cohort of 76 AOSD patients and developed an innovative platform based on molecular inversion probes (MIP) technology for performing highly multiplexed targeted-resequencing. This allows efficient sequencing of the coding sequence of 48 genes related to the IL-1-pathway, and allows studying rare and common variants in one assay. We have also screened 500 healthy controls, and 1000s of samples with other disorders using the same assay.

Results. We identified rare and unique (i.e. private variants) in the IL1 pathway in several individuals with AOSD. Whether any these are involved in a strong predisposition to AOSD is currently followed-up. Rare genetic variants have been identified in six IL-1-pathway 'clusters':

1. Deregulated activation of the inflammasome and release of IL-1beta and IL-18.
2. IL-1 family receptors and intracellular signaling mediators.
3. Other pro-inflammatory cytokines and receptors.
4. Regulatory molecules, including IL-1Ra or IL-37.
5. Cellular processes regulating production of IL-1 and IL-18 (i.e. autophagy).
6. Production of ROS, which function as markers of cellular damage and trigger inflammation.

Conclusions. Unraveling the genetic bases of inflammation in AOSD deepens our understanding of the human innate immunome. Of note, this study platform may serve for the genetic analysis of other IL-1-mediated conditions, including gout and other autoinflammatory diseases, whose genetic predisposition remains elusive. Equally important, the identification of pathways amenable to targeting with small molecules or biologics may translate into remarkable clinical implications.

Keywords: *Adult-Onset Still disease, Interleukin 1, Genetics.*

SWITCH DA INFLIXIMAB ORIGINATOR AL BIOSIMILARE CT-P13: EFFICACIA E SICUREZZA IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON MALATTIA DI BEHÇET

V. VENERITO[1], G. LOPALCO[1], L. CANTARINI[2], C. FABIANI[3], M. NIVUORI[1], F. CACCIAPAGLIA[1], M. GALEAZZI[2], G. LAPADULA[1], F. IANNONE[1]

[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari Aldo Moro, Bari;
[2]U.O. Reumatologia, Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;
[3]Dipartimento di Oculistica, Humanitas Research and Clinical Center, Rozzano, Milano

Scopo del lavoro. Infliximab (IFX) ha dimostrato di essere efficace nel trattamento di varie manifestazioni d'organo della malattia di Behçet (BD). Un report recente, che descrive una rapida perdita di efficacia di IFX biosimilare dopo lo switch da IFX originator, suggerisce di considerare con cautela la sostituzione di IFX originator con IFX biosimilare nei pazienti che raggiungono la remissione con il primo. Lo scopo del presente studio è descrivere la nostra esperienza con il biosimilare di IFX CT-P13 nei pazienti affetti da BD per cui è stato effettuato uno switch da IFX originator.
Materiali e Metodi. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificativi ISG e/o ICBD per la BD. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche e le manifestazioni cliniche dei pazienti. Al fine di valutare l'attività della malattia, il BDCAF è stato determinato all'ultimo follow-up in corso di IFX originator ed ogni tre mesi fino a 12 mesi dal passaggio a CT-P13. È stato quindi eseguito il test di Wilcoxon per campioni appaiati per valutare diffe-

Tabella I - Caratteristiche Cliniche e Demografiche della Coorte.

Femmine n(%)	3 (23.08%)
Età all'esordio (media ± DS)	27.15 ± 10.02
Manifestazioni Cliniche n(%)	
Uveite	10 (76.92)
Aftosi Orale	9 (69.23)
Aftosi Genitale	7 (53.85)
Coinvolgimento Cutaneo	7 (53.85)
Trattamento Concomitante n(%)	
Colchicina	5 (38.46)
csDMARDs	4 (30.77)
Corticosteroide	1 (7.69)

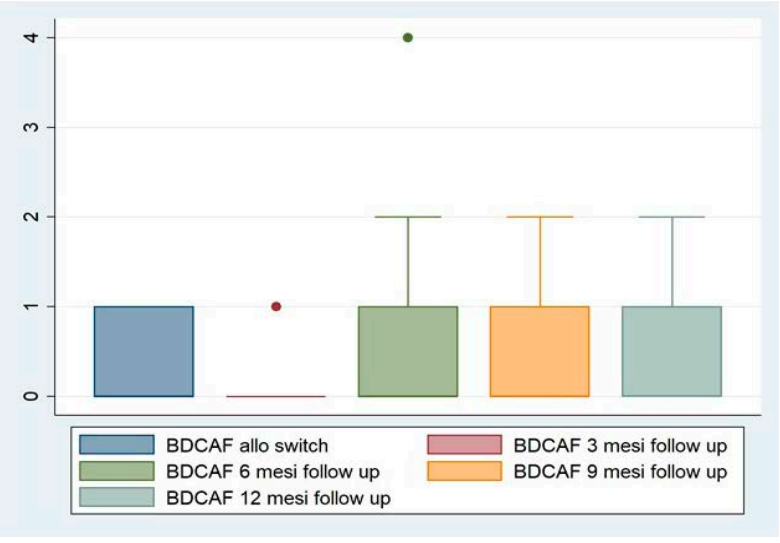


Figura 1 - Box Plot mostrante la distribuzione del BDCAF ai vari tempi di follow-up.

renze di distribuzione del BDCAF tra la determinazione allo switch e ad ognuna delle successive.
Risultati. Tredici pazienti caucasici adulti con BD (età media 39,77±7,46 anni) con una durata media della malattia di 12,54±4,21 anni, sono stati sottoposti a trattamento con IFX alla dose raccomandata per un periodo di 117,66±48,01 mesi. Dopo 106,92±46,37 mesi di trattamento con IFX originator, tutti sono passati a IFX biosimilare CT-P13. Tre mesi dopo il passaggio, nessuno di loro aveva interrotto il trattamento IFX CT-P13. Nessuna differenza significativa è stata osservata tra il punteggio medio BDCAF allo switch ed a 3 mesi di follow up (p=0,15).
A 6 mesi di follow-up, 2 su 13 pazienti (15,38%) hanno interrotto il trattamento con IFX CT-P13, entrambi per la riacutizzazione del coinvolgimento mucocutaneo. Uno dei 2 pazienti che avevano interrotto IFX CT-P13 aveva precedentemente manifestato una riacutizzazione della malattia in corso di trattamento con IFX originator, richiedendo un aggiustamento della terapia in corso. Il punteggio medio di BDCAF valutato prima e a 6 mesi dal passaggio non era significativamente differente (p=0,81). Nove mesi dopo il passaggio, 2 dei restanti 11 pazienti sono stati persi al follow up. Non è stata evidenziata alcuna differenza tra il punteggio medio BDCAF determinato allo switch e totalizzato alle visite di follow up a 9 (p=0,85) e a 12 mesi (p=0,28). Nessun evento avverso si è verificato durante l'intero periodo di follow up.
Conclusioni. Lo switch da IFX originator a CT-P13 sembra essere sicuro nei pazienti con BD in remissione. Sebbene incoraggianti, questi risultati dovrebbero essere confermati in un periodo di follow-up più lungo e su una più ampia coorte di pazienti.

Keywords: *Malattia di Behçet, Infliximab, Biosimilare.*

LA PRESENZA DELL'UVEITE È ASSOCIATA AD UNA RISPOSTA PERSISTENTE AGLI INIBITORI DELL'INTERLEUCHINA-1 ANAKINRA E CANAKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET

C. FABIANI[1,2], A. VITALE[3], D. RIGANTE[4], G. EMMI[5], G. LOPALCO[6], G. DI SCALA[5], J. SOTA[3], I. ORLANDO[3], R. FRANCESCHINI[2], B. FREDIANI[3], M. GALEAZZI[3], F. IANNONE[6], G.M. TOSI[2], L. CANTARINI[3]

[1]Dipartimento di Oftalmologia, Clinica e Centro di Ricerca Humanitas, Rozzano, Milano; [2]Unità Operativa di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Siena; [3]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Siena; [4]Istituto di pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [5]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [6]Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari

Scopo dello studio. Obiettivo principale dello studio era identificare gli eventuali fattori demografici, clinici o terapeutici associati ad una prolungata risposta agli anti-interleuchina (IL)-1 in pazienti con malattia di Behçet (MB). Obiettivo secondario dello studio era la descrizione del tasso di sopravvivenza (retention rate) cumulativo della terapia anti-IL-1 durante un periodo di follow-up di 4 anni.

Tabella I - Variabili demografiche, manifestazioni cliniche e caratteristiche terapeutiche dei pazienti responsivi (gruppo 1) e non responsivi all'inibizione dell'IL-1 (gruppo 2). Abbreviazioni EDCAF, Behçet's Disease Current Activity Form; DMARDs, disease modifying anti-rheumatic drugs, DS, deviazione standard; HLA, aplotipo leucacitario umano; MB, malattia di Behcet; ICBD, International Criteria for Behcet's Disease; ISGC, International Study Group Criteria.

	Gruppo 1	**Gruppo 2**	***p*-value**
Età (anni, media ± DS)	43.3 ± 14.4	41.1±11.5	0.60
Età all'esordio della MB (anni, media ± DS)	27.7 ± 14.7	32.3±8.9	0.19
Durata di malattia (anni, media ± DS)	15.8 ± 10.7	8.7±4.1	**0.03**
Sesso (Maschi/Femmine)	8/10	8/10	>0.99
Positività HLA-B51 (%)	9/18 (50)	10/18 (55.6)	>0.99
Soddisfacimento ISGC (%)	14/18 (77.8)	12/18 (66.7)	0.7
Soddisfacimento ICBD (%)	18/18 (100)	18/18 (100)	>0.99
Manifestazioni MB-correlate necessitanti l'impiego degli inibitori dell'IL-1			
Oculari (%)	3/18 (16.7)	12/18 (66.7)	**0.006**
Articulari (%)	12/18 (66.7)	8/18 (44.4)	0.32
Cutanei (%)	5/18 (27.8)	2/18 (11.1)	0.40
Costituzionali (%)	5/18 (27.8)	1/18 (5,6)	0.18
Intestinali (%)	5/18 (27.8)	5/18 (27.8)	>0.99
Vascolari (%)	4/18 (22.2)	3/18 (16.7)	0.65
BDCAF	7.6±2.7	7.06±2.8	0.55
Trattamenti precedenti			
Agenti biologici	11/18	13/18	0.73
DMARDs	11/18	16/18	0.12
Corticosteroidi	17/18	18/18	>0.99
Trattamenti concomitanti			
DMARDs	5/18	10/18	0.18
Corticosteroids	16/18	15/18	>0.99

Materiali e Metodi. Erano arruolati i pazienti trattati con anakinra o canakinumab in quanto affetti da MB sulla base dei criteri diagnostici internazionalmente riconosciuti. I dati demografici, clinici e terapeutici erano raccolti in maniera retrospettiva per essere successivamente sottoposti ad analisi statistica. I pazienti erano divisi in due gruppi sulla base della risposta clinica: nel "gruppo 1" figuravano i pazienti trattati con anti-IL-1 da almeno 52 settimane in assenza di perdita di efficacia durante il primo anno di follow-up; al contrario, erano inclusi nel "gruppo 2" quei pazienti che sperimentavano mancata efficacia o perdita di efficacia durante le prime 52 settimane di terapia, in assenza di recupero della risposta clinica in seguito ad aggiustamenti terapeutici.

Risultati. 18 pazienti erano inclusi nel gruppo 1 e 18 pazienti nel gruppo 2. In entrambi i gruppi i pazienti trattati con anakinra erano 13/18 (72.2%), mentre quelli trattati con canakinumab erano 5/18 (27.78%). Una risposta completa entro il terzo mese di follow-up era ottenuta in 18/18 (100%) pazienti nel gruppo 1 e in 7/18 (38.9%) pazienti nel gruppo 2 ($p<0.0001$). Nel gruppo 1, durante il follow-up si osservava una perdita di efficacia in 6/18 casi. Nel gruppo 2, in 9/18 casi si riscontrava una mancata efficacia, mentre nei restanti 9/18 casi si descriveva una perdita di efficacia. Il tempo medio alla recidiva era di 79.7±62.4 settimane nel gruppo 1 and 18.8±14.2 settimane nel gruppo 2; nel gruppo 1 la percentuale di pazienti liberi da recidiva era del 53.5% a 24 mesi e del 44.6% a 48 mesi (Figura 1).

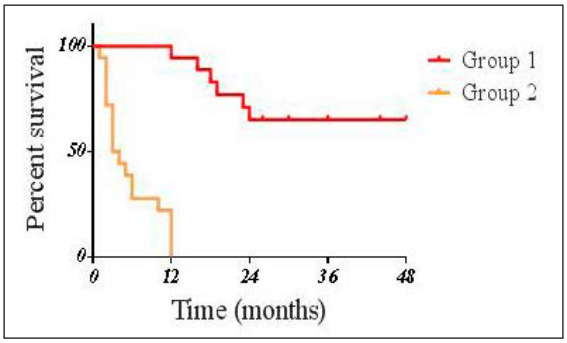


Figura 1 - Sopravvivenza cumulativa adegli anti-IL-1 nei due gruppi di pazienti in studio.

All'ultima visita di follow-up i pazienti che ancora continuavano il trattamento nel gruppo 1 erano 11/18 (61.1%); questi pazienti avevano iniziato la terapia 32.3±14.7 mesi prima. All'analisi statistica, una migliore risposta agli inibitori dell'IL-1 era significativamente più comune tra i pazienti con uveite ($p=0.006$) e tra i pazienti con una durata sistemica di malattia maggiore ($p=0.03$). Non altre variabili erano statisticamente associate ad una buona o cattiva risposta agli anti-IL-1 (Tab. I).

Conclusioni. inibire l'IL-1 rappresenta un approccio terapeutico efficace nei pazienti affetti da MB, soprattutto all'aumentare della durata di malattia e in chi presenta un coinvolgimento oculare.

Keywords: *Biologici, Trattamento, Malattia di Behçet.*

PREDITTORI DI RISPOSTA CLINICA A LUNGO TERMINE IN PAZIENTI CON UVEITE CONNESSA ALLA MALATTIA DI BEHÇET TRATTATI CON INFLIXIMAB E ADALIMUMAB

A. VITALE[1], C. FABIANI[2-3], D. RIGANTE[4], G. EMMI[5], G. LOPALCO[6], J. SOTA[1], L. VANNOZZI[7], G. DI SCALA[5], S. GUERRIERO[8], I. ORLANDO[1], R. FRANCESCHINI[3], M. CAPOZZOLI[3], B. FREDIANI[1], M. GALEAZZI[1], F. IANNONE[6], G.M. TOSI[3], L. CANTARINI[1]

[1]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [2]Dipartimento di Oftalmologia, Clinica e Centro di Ricerca Humanitas, Rozzano, Milano; [3]Unità Operativa di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [4]Istituto di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [5]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [6]Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; [7]Dipartimento di Medicina Traslazionale e Chirurgia, Clinica Oculistica, Università di Firenze; [8]Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università di Bari

Scopo dello Studio. Identificare le eventuali variabili cliniche, demografiche o terapeutiche capaci di predire una più lunga persistenza in terapia dei pazienti trattati con gli inibitori del tumour necrosis factor (TNF)-alfa per malattia di Behçet (MB) associata ad uveite.

Materiali e Metodi. I dati demografici, clinici e terapeutici dei pazienti trattati con infliximab o adalimumab per la cura della MB associata ad uveite erano raccolti introspettivamente e sottoposti ad analisi statistica.

In particolare, le variabili valutate erano: età all'inizio della terapia con infliximab o adalimumab, età all'esordio della MB, durata della malattia, sesso, positività dell'antigene leucocitario umano B51, il tipo di interessamento d'organo in aggiunta a quello oculare, il tipo di coinvolgimento oculare (uveite anteriore, intermedia o posteriore o panuveite), la concomitante presenza di una vasculite retinica al baseline, la presenza di uveite al baseline, l'acuità visiva valutata al best corrected visual acuity (BCVA) con Snellen Charts al baseline, la presenza di complicanze oculari all'inizio della terapia, la linea della terapia biologica (pazienti naïve versus pazienti già precedentemente trattati con inibitori del TNF-alfa), l'impiego di concomitanti disease modifying anti-rheumatic drugs convenzionali, l'attività di malattia al baseline valutata mediante il Behçet's disease current activity form (BDCAF), lo strumento clinimetrico attualmente maggiormente impiegato su scala mondiale per il monitoraggio dell'attività della MB.

I pazienti che eseguivano adalimumab o infliximab per almeno 48 mesi erano classificati come pazienti responsivi a lungo termine e venivano confrontati con quanti avevano interrotto la terapia prima dei 48 mesi a causa di una mancata efficacia o per perdita di efficacia.

Risultati. Nello studio erano arruolati 45 pazienti, corrispondenti a 75 occhi affetti da uveite; 28 pazienti erano trattati con infliximab e 17 con adalimumab. Inoltre, 32 pazienti continuavano la terapia con adalimumab o infliximab per più di 48 mesi; 13 pazienti interrompevano la terapia dopo un periodo medio di 12.3±10.44 mesi a causa di una mancata efficacia (8/13, 61.5%) o per perdita di efficacia (5/13, 38.5%). Come illustrato in tabella I, il coinvolgimento gastrointestinale e del sistema nervoso centrale connessi alla MB erano significativamente più frequenti tra coloro che interrompevano la terapia più precocemente (p=0.037 e p=0.018, rispettivamente). La maggiore frequenza delle complicanze uveitiche oculari in chi interrompeva la terapia prima dei 48 mesi mostrava un trend verso la significatività statistica (p=0.053).

All'analisi di regressione logistica multivariata il valore al baseline del BDCAF risultava l'unica variabile clinica capace di discriminare i pazienti responsivi a lungo termine da quelli che interrompevano la terapia più precocemente (p=0.048,

Tabella I – Parametri clinici e demografici valutati quali possibili predittori di risposta a lungo termine ad anti-TNFalfa in pazienti affetti da malattia di Behcet e coinvolgimento oculare. Le medie, le mediane e le frequenze sono fornite in riferimento ai pazienti trattati con inibitori del TNFalfa per almeno 48 mesi e ai pazienti che interrompevano la terapia più precocemente.

	Pazienti con risposta sostenuta agli anti-TNFα	Pazienti che interrompevano precocemente gli anti-TNFα	*p*-value
Età, anni	45.81±10.17	40.08±13.46	
Sesso, Maschi/Femmine	18/14	7/6	>0.999
Età all'esordio della malattia, anni	30.4±12.02	28±11.66	0.660
Positività HLA-B51	23/32	9/13	>0.999
Coinvolgimento cutaneo	24/32	11/13	0.698
Coinvolgimento articolare	21/32	10/13	0.724
Coinvolgimento SNP	5/32	1/13	0.656
Coinvolgimento SNC	9/32	9/13	0.018
Coinvolgimento gastrointestinale	8/32	8/13	0.037
Coinvolgimento vascolare	5/32	3/13	0.672
Uveite Anteriore	9/32	3/13	>0.999
Uveite posteriore	9/32	6/13	0.304
Panuveite	10/13	4/13	>0.999
Coinvolgimento ocular attivo al baseline	27/32	12/13	0.656
Vasculite oculare al baseline	7/32	6/13	0.149
Ocular complicationsat baseline	5/32	6/13	0.053
Terapia biologica in prima linea/almeno seconda linea	24/8	5/8	0.037
BDCAF al baseline, mediana (range)	6 (2-10)	7 (3-13)	0.071
cDMARDs concomitanti	15/32	8/13	0.514

Odds Ratio=0.656, Intervallo di Confidenza 95% 0.433-0.996).

Conclusioni. I livelli di attività di malattia all'inizio della terapia predicono la durata di risposta agli agenti monoclonali anti-TNF-alfa in pazienti con uveite associata a MB.

Keywords: *Anti-TNF-alfa, Biologici, Efficacia a lungo termine.*

IDENTIFICATION OF GALECTIN-3 AS AN AUTO-ANTIGEN IN IgG4-RELATED DISEASE USING MONOCLONAL ANTIBODIES FROM DOMINANTLY EXPANDED PATIENT-DERIVED PLASMABLASTS

E. DELLA TORRE[1], C. PERUGINO[2], S. ALSALEM[2], H. MATTOO[2], V. MAHAJAN[2], J.H. STONE[2], S. PILLAI[2]

[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), San Raffaele Scientific Institute, Milan;
[2]Ragon Institute of MGH, MIT, Harvard, Massachusetts General Hospital, Boston, USA

The Present Work Was Supported by the 'Società Italiana di Reumatologia' and Funded by A Grant From 'Fondazione Italiana per la Ricerca sull'artrite' (Fira Onlus) Awarded to Emanuel Della Torre In 2014

Objectives. The antigenic trigger that drives circulating plasmablasts and CD4+ cytotoxic T cells (CD4+ CTLs) expansion in patients with IgG4-Related Disease (IgG4-RD) is presently unknown. We herein sought to develop an antigen discovery approach involving the sequencing of Ig genes from single cell clones of dominantly-expanded plasmablasts and the generation of recombinant human monoclonal antibodies for the identification of relevant antigens in IgG4-RD using mass spectrometry.

Materials and Methods. Paired heavy and light chain cDNAs from dominant plasmablast clones were expressed as monoclonal antibodies and used to purify antigens using immunoaffinity chromatography. Affinity-purified antigens were identified by mass spectrometry and validated by ELISA. Plasma levels of the antigen of interest were also determined using ELISA.

Results. An index 68 yrs old male patient with biopsy proven active untreated IgG4-RD, classic multiorgan involvement, and marked expansion of circulating plasmablasts was selected for antigen discovery. Monoclonal antibodies expressed from the two dominant plasmablasts clones of the index patient stained human pancreatic tissue sections and permeabilized pancreatic cancer cell lines. Galectin-3 was identified as the antigen specifically recognized by both monoclonal antibodies. Anti-galectin-3 autoantibody responses were predominantly of the IgG4 isotype (30% of the IgG4-RD cohort, p=0.0001) and IgE isotype (11% of IgG4-RD cohort, p=0.009). No significant responses were seen from the IgG1, IgG2 or IgG3 isotypes. IgG4 anti-galectin-3 autoantibodies correlated with elevated plasma galectin-3 levels (p=0.001), the presence of lymphadenopathy (p=0.04), total IgG elevation (p=0.05), and IgG4 elevation (p=0.03).

Conclusions. Affinity chromatography using patient-derived monoclonal antibodies represents an effective means of identifying relevant auto-antigens in IgG4-RD. Galectin-3 auto-antibodies of IgG4 subclass are present in a subset of IgG4-RD patients and correlate with galectin-3 plasma levels. The marked elevations of circulating IgG4 and IgE observed clinically are, at least in part, due to the development of IgG4 and IgE specific autoantibody responses. Galectin-3 is a secreted galactoside binding lectin that has been implicated in different fibrotic disorders due to its activatory properties on fibroblasts, including pulmonary fibrosis and systemic sclerosis. The role of anti Galectin-3 antibodies in the pathogenesis of IgG4-RD remains to be defined.

Keywords: *IgG4-Related disease, Fibrosis, Autoantigen.*

COMUNICAZIONI ORALI
CONNETTIVITI

Moderatori: F. Capsoni (Milano)*, A. Gabrielli* (Ancona)

BIOMARCATORI DI ARTRITE EROSIVA IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: APPLICAZIONE DI MODELLI DI APPRENDIMENTO AUTOMATICO (MACHINE LEARNING MODELS)

F. Ceccarelli[1], M. Sciandrone[2], C. Perricone[1], G. Galvan[2], E. Cipriano[1], A. Galligari[2], T. Levato[2], T. Colasanti[1], L. Massaro[1], F. Natalucci[1], F.R. Spinelli[1], C. Alessandri[1], G. Valesini[1], F. Conti[1]
Roma[1], Firenze[2]

MANO SCLERODERMICA: INTERESSAMENTO ARTICOLARE SPESSO SUBCLINICO

L. Belloli, M. Romano, V. Campanella, C. Casu, M. Di Cicco, E. Verduci, E. Schito, M. Muscarà, D.A. Filippini, O.M. Epis
Milano

L'IMPEGNO ESOFAGEO COME PREDITTORE DI PROGRESSIONE DELL'IMPEGNO FUNZIONALE POLMONARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

E. De Lorenzis, G. Natalello, L. Berardini, G.B. Canestrari, L. Gigante, L.Verardi, S.L. Bosello, E. Gremese
Roma

QUANTITATIVE CHEST CT PREDICTS THE OVERALL MORTALITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

A. Ariani[1], M. Silva[1], E. Bravi[2], S. Parisi[3], M. Saracco[3], F. De Gennaro[4], C. Caimmi[5], F. Girelli[6], M. De Santis[7], A. Volpe[8], F. Lumetti[11], V. Hax[10], F.C. Bodini[11], D. Santilli[1], F. Mozzani[1], G. Lucchini[1], V. Seletti[1], E. Bacchini[1], E. Arrigoni[2], V. Alfieri[1], R. Chakr[10], D. Giuggioli[9], L. Idolazzi[7], G. Bertorelli[1], D. Imberti[2], G. Paolazzi[8], E. Fusaro[3], A. Chetta[12], C.A. Scirè[12], N. Sverzellati[2]
Parma[1], Piacenza[2], Torino[3] Cremona[4], Verona[5], Forlì[6], Milano[7], Trento[8], Modena[9], Porto Alegre - BR[10], Piacenza[11], Ferrara[12]

SLEDAI-2KG E PROGRESSIONE DEL DANNO CRONICO: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

C. Pirone, F. Ceccarelli, C. Perricone, L. Massaro, I. Leccese, E. Cipriano, C. Garufi, F. Miranda, F. Morello, F. Natalucci, L. Novelli, V. Orefice, V.A. Pacucci, S. Truglia, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Roma

LA RELAZIONE COMPLESSA TRA REMISSIONE PROLUNGATA E QUALITÀ DI VITA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

D.P.E. Margiotta, F. Basta, M. Vadacca, A. Vernuccio, M. Lo Vullo, L. Navarini, A. Afeltra
Roma

GENE EXPRESSION PROFILES IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME WITH AND WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS

F. Pignataro[1], M. Dolcino[2], N. Del Papa[1], W. Maglione[1], C. Lunardi[2], A. Puccetti[3], C. Vitali[4]
Milano[1], Verona[2], Genova[3], Como[4]

BELIMUMAB IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A REAL-LIFE MULTICENTRIC NATIONAL STUDY

F. Saccon[1], L. Iaccarino[1], M. Zen[1], M. Fredi[2], F. Ceccarelli[3], S. De Vita[4], E. Gremese[3], L. Castelnovo[5], P. Cardinaletti[6], M. Gerosa[7], R. De Angelis[8], C. Tani[9], A. Ceribelli[7], E. Bozzolo[7], A. Vacca[10], A. Mathieu[11], C. Salvarani[12], F. Puppo[13], F. Benvenuti[1], L. Andreoli[2], M. Mosca[9], R. Gerli[14], M. Rossini[15], A. Gabrielli[6], A. De Paulis[16], A. Bortoluzzi[17], M. Govoni[17], F. Conti[3], A. Tincani[2], A. Doria[1]
Padova[1], Brescia[2], Roma[3], Udine[4], Legnano/Magenta, MI[5], Ancona[6], Milano[7], Jesi, AN[8], Pisa[9], Bari[10], Cagliari[11], ReggioEmilia[12], Genova[13], Perugia[14], Verona[15], Napoli[16], Ferrara[17]

BIOMARCATORI DI ARTRITE EROSIVA IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: APPLICAZIONE DI MODELLI DI APPRENDIMENTO AUTOMATICO (MACHINE LEARNING MODELS)

F. CECCARELLI[1], M. SCIANDRONE[2], C. PERRICONE[1], G. GALVAN[2], E. CIPRIANO[1], A. GALLIGARI[2], T. LEVATO[2], T. COLASANTI[1], L. MASSARO[1], F. NATALUCCI[1], F.R. SPINELLI[1], C. ALESSANDRI[1], G. VALESINI[1], F. CONTI[1]

[1]Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;
[2]Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università di Firenze

Scopo del lavoro. L'impiego di metodiche di imaging sensibili nello studio delle superfici ossee ha consentito di identificare la presenza di danno erosivo fino al 40% dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) con coinvolgimento articolare. Questa evidenza suggerisce la necessità di biomarcatori in grado di individuare soggetti a rischio di sviluppare questo danno. In particolare, il danno erosivo è risultato significativamente associato alla positività per anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA) e carbamilate (anti-CarP). Nel presente studio, condotto su un'ampia coorte di pazienti con LES e coinvolgimento articolare, abbiamo applicato metodi di apprendimento automatico (machine learning models) allo scopo di identificare i biomarcatori coinvolti nello sviluppo del danno erosivo e la loro rilevanza nel determinismo dello stesso.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 120 pazienti [M/F 8/112, età mediana 47.0 anni (IQR 15.0); durata di malattia mediana 120.0 mesi (IQR 156.0)] con artralgie e/o artrite.

Per tutti i pazienti sono state registrate le principali caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche; inoltre è stata eseguita determinazione di ACPA (ELISA commerciale) e anti-CarP (ELISA home-made) ed ultrasonografia per lo studio delle superfici ossee di metacarpo-falangee e interfalangee prossimali, registrando il numero di articolazioni con almeno una erosione (definizione OMERACT). Per quanto concerne le tecniche di apprendimento automatico, abbiamo applicato una regressione logistica in associazione con il metodo di selezione e ordinamento delle caratteristiche (tipo Forward Wrapper), in grado di eseguire una selezione di tutti i parametri valutati nel presente studio. Tale metodologia consente non solo di identificare l'associazione fra un fenomeno e determinati biomarcatori, ma anche il loro peso nel determinismo dello stesso (valore positivo indicativo di associazione).

Risultati. Nella coorte studiata, il 27.5% dei pazienti risultava positivo per anti-CarP e il 12.5% per ACPA. La presenza di danno erosivo si riscontrava nel 25.8% dei pazienti: tutti avevano presentato almeno un episodio di artrite durante la malattia. Eseguendo un'analisi di regressione logistica

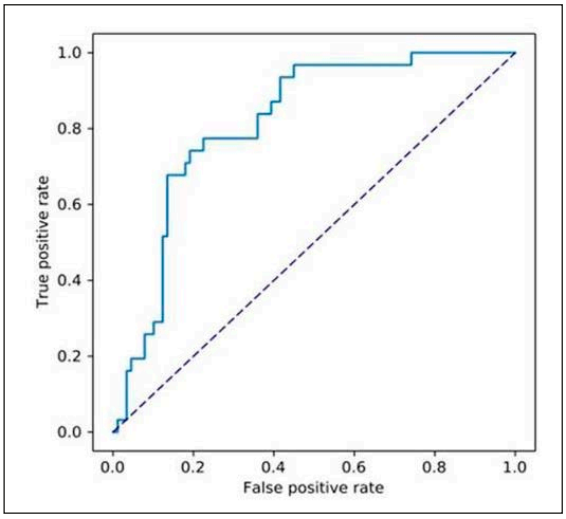


Figura 1 - Analisi di regressione logistica in associazione con il metodo di tipo Forward Wrapper: rappresentazione mediante curva ROC (AUC=0.82).

in associazione con il metodo di tipo Forward Wrapper, si otteneva una curva ROC con un valore di AUC pari a 0.82, indicativo di una buona performance del modello (Fig. 1). Per quanto concerne le caratteristiche selezionate dal modello matematico, si evidenziava un'associazione fra danno erosivo e positività per ACPA ed anti-CarP, con un valore di rilevanza pari a 0.32 e 0.31 rispettivamente. Un valore pari a -0.71 si evidenziava per le artralgie, in linea con l'osservazione che tutti i pazienti con danno erosivo avevano presentato artrite.

Conclusioni. Nel presente studio sono stati impiegati modelli di apprendimento automatico allo scopo di identificare biomarcatori di artrite erosiva in corso di LES. L'applicazione di specifici modelli ha confermato l'associazione fra danno erosivo e positività per ACPA ed anti-CarP, evidenziando come questi due biomarcatori abbiano una rilevanza simile nel determinismo del danno erosivo.

Keywords: *Artrite erosiva, biomarcatori, Machine learning models.*

MANO SCLERODERMICA: INTERESSAMENTO ARTICOLARE SPESSO SUBCLINICO

L. BELLOLI, M. ROMANO, V. CAMPANELLA, C. CASU, M. DI CICCO, E. VERDUCI, E. SCHITO, M. MUSCARÀ, D.A. FILIPPINI, O.M. EPIS

S.C. Reumatologia, Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia cronica del tessuto connettivo a eziologia multifattoriale e patogenesi autoimmune caratterizzata da progressivo accumulo di tessuto fibroso a carico della cute, del sistema vascolare e degli organi interni. L'interessamento muscolo-scheletrico è frequente in corso di SSc tanto da essere evidenziato in oltre la metà dei pazienti e, poiché interessa principalmente mani e piedi, è una delle principali cause di disabilità. L'ecografia è una metodica non invasiva, a basso costo, che consente, in tempi ragionevolmente brevi, di evidenziare più accuratamente rispetto all'esame obiettivo la presenza di un interessamento articolare in corso di SSc.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 61 pazienti (60 donne) consecutivi seguiti presso la nostra Struttura. Ogni paziente ha compilato autonomamente un questionario dicotomico per valutare la presenza di sintomi da riferire a coinvolgimento articolare (presenza di dolore, tumefazione, rigidità mattutina negli ultimi 3 mesi). In un secondo tempo un reumatologo - in cieco su clinica ed esito questionario - ha eseguito l'esame ecografico di mani e polsi alla ricerca di versamento, ipertrofia sinoviale, segnale power-Doppler, erosioni e tenosinovite definiti secondo le definizioni OMERACT. L'esame ecografico è stato eseguito mediante apparecchio Esaote MyLab70 con sonda lineare multifrequenza (6-18 MHz).

Risultati. Dei 61 pazienti analizzati 29 presentavano interessamento articolare all'esame ecografico (47.54%) in particolare il 37.93% aveva un coinvolgimento tendineo e il 72.41% articolare (Tab. I). 31 pazienti non hanno riferito sintomatologia compatibile con interessamento articolare (50.82%) ma 13 (41.93%) presentavano comunque alterazioni ecografiche (Tab. II).

Tabella I - Interessamento muscolo-scheletrico in SSc.

	n. pazienti (%)
Versamento articolare	14/29 (48.28%)
Ipertrofia sinoviale	18/29 (62.07%)
Erosioni	2/29 (0.69%)
Tenosinovite	11/29 (37.93%)
Segnale power Doppler	9/29 (31.03%)

Tabella II - Interessamento muscolo-scheletrico nei pz asintomatici.

	n. pazienti (%)
Versamento articolare	3/13 (23.08%)
Ipertrofia sinoviale	8/13 (61.54%)
Erosioni	0/13 (0%)
Tenosinovite	5/13 (38.46%)
Segnale power Doppler	3/13 (23.08%)

Conclusioni. In corso di SSc l'interessamento muscolo-scheletrico è frequente e in oltre il 20% dei pazienti può essere asintomatico. L'esame ecografico può permettere di evidenziare il coinvolgimento articolare in fase precoce prima dell'instaurarsi di disabilità.

Keywords: *Interessamento articolare, Sclerosi sistemica, Ultrasuoni.*

L'IMPEGNO ESOFAGEO COME PREDITTORE DI PROGRESSIONE DELL'IMPEGNO FUNZIONALE POLMONARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

E. DE LORENZIS, G. NATALELLO, L. BERARDINI, G.B. CANESTRARI, L. GIGANTE, L. VERARDI, S.L. BOSELLO, E. GREMESE

Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. L'interstiziopatia polmonare (ILD) rappresenta la principale causa di mortalità in corso di Sclerosi Sistemica (SSc). Meccanismi e fattori di rischio per il deterioramento della funzionalità polmonare non sono ancora del tutto compresi. La micro-aspirazione del contenuto gastrico associata ad esofagopatia è stata proposta come meccanismo di danno polmonare. L'esofagogramma permette la valutazione della severità dell'impegno esofageo in corso di SSc. Il presente studio si propone di valutare il possibile ruolo dell'esofagogramma come predittore di deterioramento della funzionalità polmonare in SSc.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati retrospettivamente 160 pazienti non selezionati affetti da SSc, femmine per il 91%, con età media di 53.7±15.2 anni e una durata media di malattia di 5.42±10.9 anni dal primo sintomo non-Raynaud. Tali pazienti sono stati sottoposti ad esofagogramma per sospetto coinvolgimento esofageo e contestualmente a valutazione clinica globale e prove di funzionalità respiratoria. Ottantacinque pazienti sono stati sottoposti a TC del torace ad alta risoluzione entro tre mesi dall'esofagogramma. In 123 pazienti le alterazioni funzionali polmonari sono state valutate tramite prove di funzionalità respiratoria ogni 6 mesi per due anni.

Risultati. Settantacinque pazienti (46.9%) presentavano anomalie della peristalsi, 50 pazienti (31.2%) mostravano cambiamenti strutturali (ipotonia, dilatazione esofagea), mentre segni indiretti di incontinenza cardiale (cardias beante, reflusso gastro-esofageo) erano presenti in 36 pazienti (22.5%). I pazienti con esofago ipotonico mostravano una maggiore prevalenza di malattia cutanea diffusa e trattamento immunosoppressivo in corso, ma erano comparabili in termini di età, sesso, IMC, abitudine al fumo, durata della malattia e prevalenza di auto-anticorpi rispetto ai pazienti senza tale alterazione. Una ridotta attività peristaltica con un prolungato tempo di transito era associata a ridotta DLCO (50.2±19.8% vs 60.4±22.7%, p=0.002) e TLC (87.1±20.4% vs 95.1±20.6%, p=0.017). Un esofago ipotonico è stato riscontrato nel 25.2% dei pazienti ed era associato al riscontro di ILD alla TC (72.0% vs 28.0%, p=0.033). I pazienti con esofago ipotonico presentavano un valore basale ridotto di FVC (84.6±22.9% vs 102.9±21.4%, p<0.0001), TLC (79.8±19.6% vs 95.3±19.8%, p<0.0001) e DLCO (42.9±20.0% vs 59.9±20.8%, p<0.0001). I pazienti con ipotonia esofagea presentavano una riduzione più marcata dei valori di DLCO durante il follow-up rispetto ai pazienti senza ipotonia (5.1±20.6% vs 4.8±14.2%, p=0.012).

Conclusioni. L'esofagogramma è una metodica facilmente disponibile, ben tollerata e poco costosa per valutare il coinvolgimento del tratto gastro-intestinale superiore in corso di SSc e le sue alterazioni sono associate alla gravità della ILD. Il deterioramento più marcato della funzionalità polmonare associato alle anomalie esofagee suggerisce un ruolo della dismotilità esofagea nella interstiziopatia polmonare in corso di SSc e l'importanza della valutazione dell'impegno del sistema digerente per un corretto inquadramento dei pazienti con SSc-ILD.

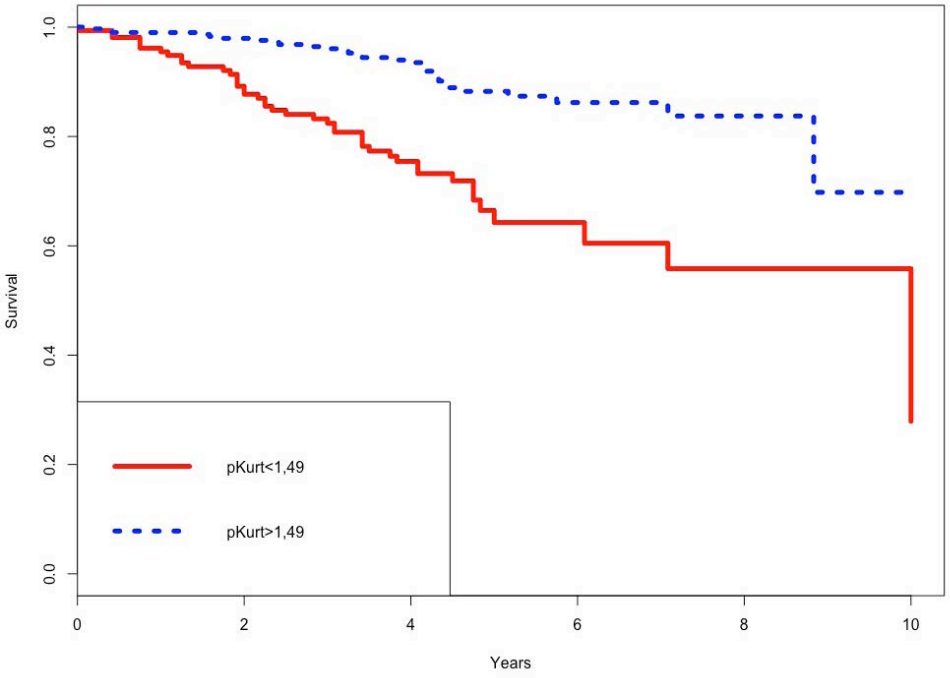
Keywords: *Esofagogramma, Dismotilità, Progressione della SSc-ILD.*

QUANTITATIVE CHEST CT PREDICTS THE OVERALL MORTALITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS

A. ARIANI[1], M. SILVA[2], E. BRAVI[3], S. PARISI[4], M. SARACCO[5], F. DE GENNARO[6], C. CAIMMI[7], F. GIRELLI[8], M. DE SANTIS[9], A. VOLPE[10], F. LUMETTI[11], V. HAX[12], F.C. BODINI[13], D. SANTILLI[1], F. MOZZANI[1], G. LUCCHINI[1], V. SELETTI[2], E. BACCHINI[2], E. ARRIGONI[3], V. ALFIERI[14], R. CHAKR[12], D. GIUGGIOLI[11], L. IDOLAZZI[7], G. BERTORELLI[14], D. IMBERTI[3], G. PAOLAZZI[10], E. FUSARO[4], A. CHETTA[14], C.A. SCIRÈ[15], N. SVERZELLATI[2]

[1]Dipartimento di Medicina, U.O. di Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche, Sezione di Radiologia, Università di Parma; [3]Dipartimento di Medicina, U.O. di Medicina Interna e Reumatologia, Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; [4]Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza di Torino; [5]U.O. di Reumatologia, Ospedale Mauriziano Umberto I di Torino; [6]U.O. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Istituti Ospitalieri di Cremona; [7]Dipartimento di Medicina, U.O.C. di Reumatologia, AOUI di Verona; [8]Dipartimento di Medicina, U.O. di Reumatologia, Ospedale GB Morgagni, L Pierantoni, Forlì; [9]U.O. di Reumatologia ed Immunologia Clinica, IRCCS Humanitas, Milano; [10]U.O. di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; [11]U.O. di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria, Policlinico di Modena; [12]Division of Rheumatology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brazil; [13]UO di Radiologia, Ospedale G. Da Saliceto, Piacenza; [14]Dipartimento. di Medicina e Chirurgia, U.O. Clinica Pneumologia, Università di Parma; [15]Dipartmento di Scienza Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara, A.O.U. Sant'Anna, Ferrara

Scopo del lavoro. Interstitial Lung Disease (ILD) is the main cause of death in Systemic Sclerosis (SSc). In clinical practice is essential to identify those subjects with poor prognosis in order to start aggressive treatment. The gold standard to detect the ILD is the chest Computed Tomography (CT) but there is no standardized method to assess ILD extent and severity. Only an ILD semiquantitative score (see Goh et al, 2008) has a prognostic value but it is not routinely performed for its relevant variability. Quantitative CT (QCT) is an innovative and operator independent method to assess ILD-SSc extent and severity. As recently shown, QCT can be extremely useful in detecting SSc patients with the worst prognosis. However is not well established if QCT can pre-



dict clinical worsening or death. The main aim of this study is to verify if QCT predicts the overall mortality in SSc.

Materiali e Metodi. In this retrospective study was selected a cohort of patients, with a diagnosis of SSc (according to ACR/EULAR classification criteria) and from 12 different centers, who underwent a chest CT. Their clinical history in the following 10 years was carefully recorded. We post-analyzed every CT with an open source DICOM viewer in order to obtain QCT indexes. Patients were clustered in two subgroups: according to QCT indexes' cutoff previously found (see Ariani et al., 2017). The survival time of each patient was considered the time interval between the CT date and the death or the last clinic visit.

Risultati. We enrolled 470 patients; 15.5% (73/470) died during the 10-years follow-up. A Kaplan-Meier survival analysis demonstrates a significantly worse survival in patients with QCT indexes above or below the previously found cutoffs. ($p<0.01$). In particular, the QCT index cutoff which the best discriminatory capability was parenchymal lung kurtosis (pKurt) equal to 1.49 (hazard ratio 3.4 IC95% 2.1-5.6; $p<0.0001$) (Fig. 1).

Conclusioni. The QCT indexes' cutoffs previously obtained (see Ariani et al., 2017) make possible to identify a subgroup of SSc subjects with a high risk of 10-years mortality. Our findings suggest that QCT could become a pivotal assessment in SSc management because its role in identifying patients with poor prognosis and who deserve an early aggressive treatment.

Keywords: *Fibrosi polmonare, Mortalità, TC quantitativa.*

SLEDAI-2KG E PROGRESSIONE DEL DANNO CRONICO: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

C. PIRONE, F. CECCARELLI, C. PERRICONE, L. MASSARO, I. LECCESE, E. CIPRIANO, C. GARUFI, F. MIRANDA, F. MORELLO, F. NATALUCCI, L. NOVELLI, V. OREFICE, V.A. PACUCCI, S. TRUGLIA, F.R. SPINELLI, C. ALESSANDRI, G. VALESINI, F. CONTI

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

Scopo dello Studio. La valutazione dei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) deve includere la misurazione, mediante indici specifici, dell'attività di malattia e del danno cronico. Recentemente è stata proposta una versione modificata dello SLEDAI-2K che include, oltre alle manifestazioni cliniche e immunologiche di malattia, la valutazione del dosaggio dei glucocorticoidi (SLEDAI-2KG), al quale viene attribuito un punteggio variabile fra 2 e 8 per dosaggi di prednisone maggiori o uguali a 5 mg/die. Tale indice potrebbe risultare più efficace della versione originale nell'identificare pazienti clinicamente e sierologicamente silenti ma che richiedono dosaggi rilevanti di glucocorticoidi. Abbiamo applicato lo SLEDAI-2KG in una coorte monocentrica di pazienti con LES, allo scopo di effettuare un confronto con lo SLEDAI-2K e valutare la correlazione con la progressione del danno.

Materiali e Metodi: Abbiamo valutato pazienti affetti da LES (criteri ACR 1987), afferenti ad un ambulatorio dedicato: per la presente analisi sono stati inclusi i pazienti con follow-up di almeno 3 anni e con almeno una visita/anno. Sono state registrate le principali caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche. Ad ogni visita, l'attività di malattia è stata calcolata mediante SLEDAI-2K e SLEDAI-2KG, mentre per il danno cronico è stato applicato lo SLICC Damage Index (SDI).

Risultati. Sono stati valutati 223 pazienti [M/F 16/207; età mediana 41 anni (IQR 15.0), durata mediana di malattia 8 anni (IQR 13.0)]. Alla valutazione basale si evidenziava un valore medio±DS di SLEDAI-2KG pari a 3.7±3.8 e di SLEDAI-2K di 2.4±2.8. Il confronto fra le due versioni evidenziava una concordanza nei valori osservati solo nel 56% dei pazienti: in particolare considerando i pazienti con SLEDAI-2K=0, il 37.5% di essi presentava uno SLEDAI-2KG maggiore o uguale a 2, indicativo di un dosaggio rilevante di glucocorticoidi. Un danno cronico era presente nel 36.7% dei pazienti (SDI medio ±DS 0.6±1.1). Durante il follow-up si evidenziava una progressione del danno in 81 pazienti (36.3%), con un aumento significativo dei valori di SDI (3 anni: 1.0±1.3; P<0.0001). L'analisi di regressione logistica mostrava un'associazione significativa tra progressione del danno cronico a 3 anni e i valori di SLEDAI-2KG al basale (P=0.01) e medi durante il follow-up (P =0.02).

Conclusioni. Nel presente studio abbiamo utilizzato lo SLEDAI-2KG, versione modificata dello SLEDAI-2K, che include il dosaggio dei glucocorticoidi, fattore di rischio noto per lo sviluppo di danno cronico. I nostri dati dimostrano un'associazione significativa fra progressione del danno e l'attività di malattia valutata mediante tale indice: in particolare i livelli basali di SLEDAI-2KG sono risultati un fattore di rischio per la progressione del danno dopo 3 anni di follow-up. Inoltre, lo SLEDAI-2KG è in grado di identificare i pazienti che, pur presentando una remissione clinica e laboratoristica in accordo con lo SLEDAI-2K, assumono un dosaggio rilevante di glucocorticoidi e possono sviluppare danno cronico.

Keywords: *Attività di malattia, Glucocorticoidi, Danno cronico.*

LA RELAZIONE COMPLESSA TRA REMISSIONE PROLUNGATA E QUALITÀ DI VITA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

D.P.E MARGIOTTA, F. BASTA, M. VADACCA, A. VERNUCCIO, M. LO VULLO, L. NAVARINI, A. AFELTRA

Università Campus Bio-Medico di Roma

Obiettivi. Valutare l'impatto della remissione prolungata sulla health-related Quality of Life (QoL) nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), considerando caratteristiche di malattia, fattori demografici, sintomi dei disturbi dell'umore e fatigue.

Metodi. Studio retrospettivo su una coorte prospettica di pazienti con LES con follow-up minimo continuativo di almeno 6 anni. La remissione prolungata è stata definita come >=5 anni di assenza di attività di malattia o malattia clinicamente quiescente secondo lo SLEDAI-2K, con dose massima di prednisone consentita di 5 mg/die (definizione di Zen M et al. Ann Rheum Dis 2015). La remissione, l'attività di malattia (SLEDAI2K), gli scores di danno (SDI), i flares di malattia (SFI) e l'esposizione terapeutica cumulativa a glucocorticoidi, antimalarici ed immunosoppressori sono stati valutati retrospettivamente. La QoL e le altre variabili oggetto di studio sono state misurate in un punto cross sectional al momento dell'ultima visita. La QoL è stata misurata mediante SF-36. I sintomi dei disturbi dell'umore sono stati valutati mediante il Beck Depression Inventory (BDI) e la Hamilton Anxiety rating scale (HAM-H). Il costrutto alessitimico è stato misurato mediante il Toronto alexithymia scale (TAS20). I valori delle component sommario fisica (PCS) e mentale (MCS) di SF-36 sono stati stratificati in terzili. Le variabili associate ai terzili di PCS e MCS sono state analizzate mediante modelli multivariati di regressione multinomiale.

Risultati. 100 pazienti sono stati reclutati nello studio. Uno stato di remissione prolungata (completa+clinica) è stato osservato in 32 pazienti. In una comparazione non aggiustata, i pazienti in remissione prolungata presentano punteggi significativamente più alti in tutte le component di SF36 e punteggi ridotti dei sintomi di mood disorders rispetto ai pazienti unremitted o in remissione di durata <5 anni. Nella comparazione aggiustata per caratteristiche demografiche (età, sesso, scolarità), score dei sintomi depressive BDI, scores TAS20 e FacitFatigue, le uniche componenti SF-36 che differiscono tra pazienti in remissione prolungata e pazienti unremitted sono Global Health (GH) e Social Function (SF). Nel modello di regressione multipla multinomiale aggiustato solo per caratteristiche demografiche e di malattia, la remissione prolungata è associata ad un aumento dell'odds ratio (OR) di essere nel terzile più alto dei valori delle componenti sommario fisica e mentale di SF-36 (terzine alto = migliore qualità di vita) (OR 4.4, 95% CI 1.6-11.9; OR 2.89, 95% CI 1.3-6.5, rispettivamente). Aggiustando il modello anche per gli scores dei sintomi depressivi BDI, alessitimia TAS-20 e per il Facit Fatigue, l'impatto della remissione prolungata si perde (OR 1.62, 95% CI 0.66-3.96, p 0.3; OR 2.2, 95% CI 0.79-6.5, p 0.1). La remissione prolungata è sicuramente importante per garantire una buona QoL ai pazienti con LES, ma potrebbe non essere sufficiente in assenza di un adeguato management dei sintomi di mood disorder e della fatigue.

Keywords: *Qualità di vita, Remissione, Depressione.*

GENE EXPRESSION PROFILES IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME WITH AND WITHOUT SYSTEMIC MANIFESTATIONS

F. PIGNATARO[1], M. DOLCINO[2], N. DEL PAPA[1], W. MAGLIONE[1], C. LUNARDI[2], A. PUCCETTI[3], C. VITALI[4]

[1]ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [2]Università di Verona; [3]Università di Genova; [4]Istituto Villa San Giuseppe, Como

Background. Different phenotypes characterize the clinical spectrum of primary Sjögren's syndrome (SjS). Patients with a clinical expression limited to glandular features (GFs) are classically distinguished from patients presenting extra-glandular manifestations (EGMs). The formers often complain higher levels of fatigue and widespread pain (WP). This suggests that gene expression pattern may be different in the two subgroups.

Aim of the study. To investigate the differences of gene expression in SjS patients with GFs and in those with EGMs.

Methods. Nineteen patients with SjS were selected for the study. Gene expression in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) was analysed in 4 patients with EGMs and 4 patients with GFs alone using Clariom D human Affymetrix gene chip (Affymetrix, Santa Clara, CA, USA), and compared to that found in healthy controls. Differences in gene expression were evaluated by analysis of variance (ANOVA) and Step-Up FDR-controlling procedure, being FDR corrected p value <0.01 and fold change >2 considered as statistically significant.

Validation of gene overexpression was performed by quantitative Real Time (qRT)-PCR in PBMCs from all the selected SjS patients, using the δδCt method for comparing relative fold expression differences.

Results. All the enrolled SjS patients (18 females, 1 male) had a positive lip biopsy, while anti-SSA/Ro antibodies were detected in 10/11 and 6/8 of the patients with EGMs and with GFs alone, respectively. ESSDAI value ranged from 7 to 55 in patients with EGMs (median 17), and from 0 to 2 in patients with GFs alone (median 1).

In both subgroups, the functional analysis of the two transcriptomes showed a large number (>1000) of modulated genes that are involved in the well-known pathological processes of SjS, i.e., apoptosis, inflammatory response, immune response, type I and type II interferons, and Toll-like receptors signalling. Genes modulated only in patients with EGMs showed a significant enrichment of the biological processes associated with immune response (79% of all enriched processes) and, namely, of the molecular pathways related to B cell activation. The analysis of the transcripts expressed only in patients with GFs alone showed instead a preponderant enrichment in different metabolic processes (43%) and in pathways associated with the central perception of the stimuli. Indeed, genes involved in sensory perception and in nociceptive signals (i.e., ANPEP, TNRF1, P2RY1, IFNG) were modulated exclusively in patients with GFs alone. The significant differential expression of selected genes in the two SjS subsets was confirmed by the qRT-PCR analysis.

Conclusions. These data indicate that in SjS patients with GFs alone a dysregulation of pain pathways (namely beta-adrenergic receptor and Notch signaling) may play a role in the development of WP, that is common in this subset. The biological mechanisms triggering the activation of these genes remain to be completely clarified.

Keywords: *Sjögren s syndrome, Gene expression, Target therpy.*

BELIMUMAB IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A REAL-LIFE MULTICENTRIC NATIONAL STUDY

F. SACCON[1], L. IACCARINO[1], M. ZEN[1], M. FREDI[2], F. CECCARELLI[3], S. DE VITA[4], E. GREMESE[5], L. CASTELNOVO[6], P. CARDINALETTI[7], M. GEROSA[8], R. DE ANGELIS[9], C. TANI[10], A. CERIBELLI[11], E. BOZZOLO[12], A. VACCA[13], A. MATHIEU[14], C. SALVARANI[15], F. PUPPO[16], F. BENVENUTI[1], L. ANDREOLI[2], M. MOSCA[10], R. GERLI[17], M. ROSSINI[18], A. GABRIELLI[7], A. DE PAULIS[19], A. BORTOLUZZI[20], M. GOVONI[20], F. CONTI[3], A. TINCANI[2], A. DORIA[1]

[1]Università di Padova, Dipartimento di Reumatologia, Padova; [2]Università degli Studi di Brescia, U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Brescia; [3]Lupus Clinic, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Medica, Sapienza Università di Roma; [4]Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine; [5]Università Cattolica Sacro Cuore, Roma; [6]U.O. Reumatologia e Medicina Interna ASST Ovest Milanese, Legnano-Magenta; [7]Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [8]Dipartimento di Scienze cliniche e di comunità, Università di Milano, Gaetano Pini, Milano; [9]Università Politecnica delle Marche, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Clinica Reumatologica, Jesi; [10]U.O. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; [11]Unità di Reumatologia e Immunologia Clinica, Humanitas, Milano; [12]Ospedale S. Raffaele, Milano; [13]Dipartimento di Scienze Biomediche ed Oncologia Umana, Unità di Medicina Interna G. Baccelli, Bari; [14]Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari; [15]Dipartimento di Medicina Interna Arcispedale Santa Maria Nuova - Reggio Emilia; [16]Università di Genova, Reumatologia, Genova; [17]Università di Perugia, Reumatologia, Perugia; [18]Università di Verona, Reumatologia, Verona; [19]Università di Napoli Federico II, Napoli; [20]Università degli Studi di Ferrara, Reumatologia, Ferrara

Objective. To investigate effectiveness of belimumab in patients with active SLE in clinical practice setting.

Methods. Four hundred and one active SLE patients (ACR criteria) with positive anti-dsDNA antibody and low C3 and/or C4, from 22 Italian Centers, were treated with belimumab (10 mg/kg day 0, 14, 28 and then every 28 days), as add-on therapy. They were 366 (91.27%) females, mean age 43.51±11.20 years (range 19-79); mean disease duration 12.79±8.74 years (range 0-55).

SLEDAI-2K, anti-dsDNA, C3, C4, prednisone daily dose, DAS-28, 24 hours proteinuria, CLASIa (Cutaneous LE Disease Area and Severity Index Activity), PGA, Fatigue (VAS 0-10) were recorded at baseline and every 6 months. Response was evaluated according to SLE Responder Index-4 (SRI-4) at 12, 24, 36 and 48 months. Statistics were performed by pairs T-test, chi-square test and multiple logistic regression analysis using SPSS software.

Results. Mean follow-up period was 21.07±15.34 months (range 3-60). Active manifestations requiring the use of belimumab were polyarthritis in 40.82%, skin manifestations in 21.84%, lupus glomerulonephritis in 14.56%, hematologic involvement in 16.32% and serositis in 6.24% of cases. SRI-4 was achieved by 68.2%, 73.3%, 74.7% and

Table I - Variation of disease activity variables in patients with active lupus treated with belimumab.

	N° pts	Baseline	6 months	12 months	18 months	24 months	30 months	36 months	42 months	p
SLEDAI-2K	401	8.05±3.36	4.96±3.23	3.81±2.70	3.81±3.15	3.52±2.77	2.64±2.81	2.82±2.42	2.67±2.05	**<0.0001**
Prednisone daily dose (mg/day)	401	10.44±8.03	6.65±4.58	5.32±4.71	4.51±4.83	3.76±3.66	3.46±2.88	3.39±4.30	3.44±4.48	**<0.0001**
DAS-28	309	3.35±1.69	2.48±1.54	2.18±1.35	1.9±1.35	1.70±1.25	1.61±1.46	1.44±1.39	1.43±1.41	**<0.0001**
CLASI-a	254	3.29±4.66	1.88±3.30	1.06±2.18	0.85±2.12	0.60±1.78	0.58±1.39	0.56±1.39	0.22±0.74	**<0.0001**
PGA	356	1.79±0.59	1.15±0.71	0.84±0.62	0.81±0.71	0.75±0.63	0.66±0.59	0.67±0.56	0.72±0.63	**<0.0001**
Fatigue (VAS 0-10)	197	5.21±2.99	4.26±2.80	3.31±2.58	2.84±2.66	2.80±2.60	2.53±2.91	2.33±2.73	2.42±2.95	**<0.0001**
24-h proteinuria (g/die)	77	1,28±1,1	0.83±0.85	0.59±0.59	0.58±0.68	0.58±0.59	0.58±0.76	0.44±0.495	0.6±0.58	**0.012**

SLEDAI-2K: Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index-2000; CLASI: Cutaneous Lupus erythematosus Area and Severity Index; DAS-28: disease activity score-28 joints; VAS: visual analogue scale; PGA: Physician Global Assessment.

68.3% of patients at 12, 24, 36 and 48 months, respectively. The improvement of clinical and serological variables during follow-up are reported in the Table.
We also observed a decrease in mean number of flare/patient in the 1, 2, 3 ,4 ,5 years of follow up compared with 1, 2, 3, 4, 5 years before the initiation of belimumab, respectively ($p<0.0001$).
Discontinuation was observed in 140 patients (35.66%) after 16±13 months of follow-up. Fifty-two patients (37.14%) discontinued for inadequate response, 39 (27.8%) for adverse events, 14 (10%) lost of follow-up, 9 (6.4%) for pregnancy.
Conclusion. Belimumab reduces global and organ specific disease activity, frequency of flares and prednisone daily dosage.

Keywords: *Belimumab, Efficacy and disease activity, Systemic lupus erythematosus.*

COMUNICAZIONI ORALI
ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (1)

Moderatori: E. Fusaro (Torino)*, P. Leccese* (Potenza)

CARATTERIZZAZIONE GENETICA DI DUE GEMELLI HLA-B*27-NEGATIVI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE: INDIVIDUAZIONE DI UN NUOVO POLIMORFISMO NON-SENSO DEL GENE ERAP1

M.C. Padula, P. Leccese, T. Carbone, M. Gilio, C. Esposito, N. Lascaro, A.A. Padula, G. Martelli, S. D'Angelo
Potenza

VARIANTI GENETICHE NELLA REGIONE DEL TNF-ALFA: UN NUOVO BIOMARCATORE DI RISPOSTA CLINICA AGLI ANTI TNF-ALFA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

E. Mascia, D. Perra, M. Angioni, A. Zedda, G. Porru, M. Congia, A. Floris, M. Piga, A. Mathieu, S. Orru, A. Cauli
Cagliari

INFIAMMAZIONE DEL TESSUTO SINOVIALE IN CORSO DI ARTRITE PSORIASICA E ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA: CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI ISTOLOGICHE

D. Bruno, S. Alivernini, A.L. Fedele, L. Petricca, G. Peluso, D. Birra, B. Tolusso, M.M. Lizzio, L. Bui, F. Federico, G. Ferraccioli, E. Gremese
Roma

PREVALENZA DI REMISSIONE CLINICA IN UNA COORTE MULTICENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA TRATTATI CON FARMACI DI FONDO CONVENZIONALI SINTETICI O BIOLOGICI: DATI DALLA REAL-LIFE

M. Biggioggero[1], L. Idolazzi[2], S. Bugatti[3], A. Batticciotto[1], L. Quartuccio[4], M. Filippini[5], S. Parisi[6], A. Fassio[2], G. Zanframundo[3], L. Giovannini[4], M.C. Ditto[6], E.G. Favalli[1]
Milano[1], Verona[2], Pavia[3], Udine[4], Brescia[5], Torino[6]

PREVALENZA DELL'ARTRITE PSORIASICA E DI ALTRE COMORBILITÀ IN PAZIENTI CON PSORIASI IN ABRUZZO: LO STUDIO PARCO

M. Di Penta, E. Celletti, G. Falò, E. Sabatini, L. Della Valle, M. Toscano, F. Cipollone
Chieti

IN ARTRITE PSORIASICA LE MANIFESTAZIONI FIBROMIALGICHE NON CONSENTONO IL RAGGIUNGIMENTO DELLA MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN CORSO DI TERAPIA BIOLOGICA

A. Zabotti, L. Quartuccio, G. Pacenza, I. Giovannini, F. Zuliani, S. Sacco, S. De Vita
Udine

IMPATTO DEL MODIFIED RHEUMATIC DISEASE COMORBIDITY INDEX (MRDCI) SULLA PERSISTENZA IN TERAPIA IN PRIMA LINEA CON FARMACI ANTI-TNF IN PRIMA LINEA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA NELLA REAL LIFE

V. Venerito[1], M. Fornaro[1], F. Salaffi[2], L. Cantarini[3], M. Di Carlo[2], M.G. Anelli[1], F. Cacciapaglia[1], G. Lapadula[1], M. Giannotta[1], G. Lopalco[1], F. Iannone[1]
Bari[1], Jesi, AN[2], Siena[3]

APREMILAST INDUCE UN AUMENTO DELLE CELLULE T REGOLATORIE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO LONGITUDINALE

F. Ceccarelli, S. Piconese, R. Lucchetti, I. Pacella, A. Forniti, F.R. Spinelli, C. Perricone, S. Truglia, F. Miranda, R. Scrivo, A. Alessandri, V. Barnaba, G. Valesini, F. Conti
Roma

CARATTERIZZAZIONE GENETICA DI DUE GEMELLI HLA-B*27-NEGATIVI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE: INDIVIDUAZIONE DI UN NUOVO POLIMORFISMO NON-SENSO DEL GENE ERAP1

M.C. PADULA[1], P. LECCESE[1], T. CARBONE[1], M. GILIO[1], C. ESPOSITO[1], N. LASCARO[1], A.A. PADULA[1], G. MARTELLI[2], S. D'ANGELO[1,3]

[1]Istituto Reumatologico Lucania (IReL) e Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; [2]Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Potenza; [3]Fondazione Basilicata Ricerca Biomedica (BRB), Potenza

Scopo del lavoro. Il presente studio ha lo scopo di genotipizzare il gene ERAP1 per caratterizzare polimorfismi comuni e aggiuntivi in due gemelli affetti da spondiloartrite assiale (axSpA). La spondiloartrite assiale è un gruppo di disordini infiammatori che comprende la spondilite anchilosante (AS) e l'axSpA non radiografica. L'AS è fortemente associata con l'allele HLA-B*27; una percentuale ridotta di soggetti HLA-B*27-positivi tuttavia, sviluppa la patologia, suggerendo il ruolo di altri geni nella suscettibilità alla patologia (1, 2). Tra questi geni, un ruolo significativo è stato attribuito al gene ERAP1, il quale codifica la proteina del recettore endoplasmatico amminopeptidasi 1, responsabile del taglio dei peptidi per il legame efficace al complesso di istocompatibilità maggiore della classe I (MHC-I). Diversi polimorfismi a singolo nucleotide (SNPs) sono stati associati alla suscettibilità

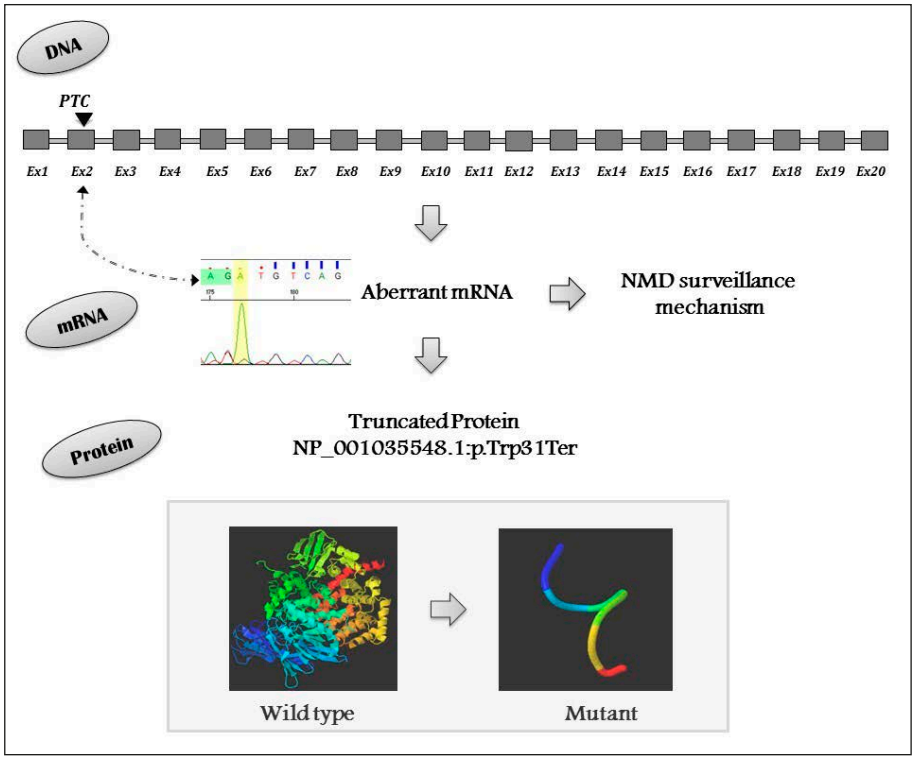


Figura 1 - L'effetto del nuovo polimorfismo a livello del DNA, dell'RNA e della proteina. La sostituzione de novo genera un codone di stop prematuro responsabile di un mRNA aberrante e di una proteina tronca (predizione struttura terziaria ottenuta con software Phyre2).

all'AS, ma la presenza di altri polimorfismi del gene sono chiamati in causa per spiegare la correlazione genotipo-fenotipo (1, 3, 4).

Materiali e Metodi. Sono state integrate metodologie bioinformatiche e molecolari di secondo livello per gli scopi prefissati. Il DNA genomico è stato isolato dal sangue intero di due gemelli maschi di 36 anni HLA-B*27-negativi (HLA-A*02, HLA-A*32, HLA-B*07, HLA-CW*07). È stata documentato il morbo di Crohn come patologia concomitante in entrambi i pazienti dopo la diagnosi iniziale di axSpA. Sono state disegnate coppie di primers specifiche per la coverage di tutte le regioni geniche di ERAP1 (esoni, exon-introns boundaries, 5'e 3'UTRs). È stata eseguita la reazione a catena della polimerasi (PCR), i cui prodotti sono stati sequenziati mediante sequenziamento diretto (GATC Biotech). Due tools bioinformatici, BlastN e Mutation Surveyor, sono stati utilizzati per l'analisi mutazionale, mentre il software online Phyre2 è stato utilizzato per prevedere la struttura terziaria delle proteine.

Risultati. La caratterizzazione molecolare del gene ERAP1 ha identificato una sostituzione omozigote guanina-adenina in posizione 15132 della sequenza nucleotidica dell'esone 2 (NG_027839.1:g.15312G>A, nomenclatura HGVS) non precedentemente descritta in letteratura. Tale polimorfismo è una variante non senso che genera un codone di terminazione prematuro (PTC). La trascrizione genica in presenza del codone di stop potrebbe portare alla produzione di una proteina troncata, formata da 30 amminoacidi (NP_001035548.1:p. Trp31Ter). Il modello 3D della proteina ha mostrato una differenza significativa del folding nel confronto wild-type-mutante (Fig. 1).

Conclusioni. È stata identificata per la prima volta una variante de novo del gene ERAP1 responsabile di un codone di stop in pazienti affetti da axSpA. La proteina tronca è una proteina ipoattiva, la cui ridotta funzionalità può essere correlata al fenotipo clinico. Studi futuri sono necessari per validare tale ipotesi.

Keywords: *Spondilite anchilosante, ERAP1, Stop codon.*

VARIANTI GENETICHE NELLA REGIONE DEL TNF-ALFA: UN NUOVO BIOMARCATORE DI RISPOSTA CLINICA AGLI ANTI TNF-ALFA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

E. MASCIA[1], D. PERRA[1], M. ANGIONI[1], A. ZEDDA[1], G. PORRU[2], M. CONGIA[1], A. FLORIS[1], M. PIGA[1], A. MATHIEU[1], S. ORRU[3], A. CAULI[1]

[1]Struttura Complessa di Reumatologia-Policlinico Universitario A.O.U. Cagliari; [2]Sistema ATS Sardegna; [3]Servzio di Genetica Medica e Citogenetica. Presidio Ospedaliero R. Binaghi, ATS Cagliari

Introduzione. Il tumor necrosis factor-alfa (TNF-α) rappresenta una citochina chiave coinvolta nel milieu infiammatorio dell'Artrite Psoriasica (PsA) per la sua abbondante presenza nelle articolazioni e nella cute e per la netta risposta terapeutica osservata nella maggioranza dei pazienti affetti. Tuttavia, circa il 30% dei pazienti non mostra una risposta soddisfacente agli inibitori del Tnf-α per cui è necessario optare per bersagli terapeutici alternativi.

Scopo. Questo studio preliminare ha ricercato possibili varianti genetiche nell'intera sequenza genomica del TNF-α in grado di predire la risposta agli inibitori del TNF-α.

Metodi. Il DNA di settanta pazienti affetti da PsA (41 M/29F) trattati con farmaci anti TNF-α è stato esaminato tramite la metodica "Next Generation Sequencing (NGS)" con un sequenziamento massivo dell'intera regione del TNF. La risposta al trattamento è stata valutata tramite PsARC e ACR20. Le librerie NGS sono state ottenute tramite Long Range PCR della regione del TNF con la frammentazione dei prodotti della PCR in 10 kb, e con il legame a un adattatore tramite il Kit Nextera (Illumina). Le librerie sono state normalizzate e caricate per il sequenziamento tramite il sequenziatore MiSeq Illumina. Le analisi delle sequenze sono state condotte tramite l'uso del MiSeq Reporter package e le varianti genetiche sono state denominate attraverso il software Illumina variant study V.3. Le analisi statistiche sono state condotte tramite il test Chi Quadro.

Risultati. È stata analizzata una regione di circa 10 Kb di DNA che includeva i geni LTA, TNF e parte del gene LTB. I dati preliminari di un campione di 70 pazienti, 53 (76%) responders e 17 (24%) non responders al trattamento, mostravano 65 SNPs. Il confronto delle frequenze alleliche e genotipiche osservate nei 2 gruppi mostrava una associazione significativa dello SNP-29 con la risposta al trattamento (P=0.018). Lo SNP -29 risiede tra i geni della LTA e del TNF e potrebbe avere funzioni regolatorie nell'espressione dei 2 geni. Le analisi di Linkage disequilibrium (LD) della regione hanno mostrato che gli alleli dello SNP-29 sono in LD con alcuni SNPs degli alleli promotori del TNF che sembrano influenzare i livelli basali di espressione negli individui portatori.

Discussione. Questi dati preliminari suggeriscono che lo SNP-29 nei pazienti con PsA possa predire la risposta al trattamento con gli antagonisti del TNF-α e pertanto costituire un nuovo biomarcatore non ancora descritto in letteratura. La sua utilità clinica e il significato come possibile biomarcatore di risposta agli anti-TNF-α è degno di nota nel contesto di una medicina di precisione e in termini di farmacoeconomia.

Keywords: *Polimorfismi del TNFa, Medicina di precisione, Artrite Psoriasica.*

INFIAMMAZIONE DEL TESSUTO SINOVIALE IN CORSO DI ARTRITE PSORIASICA E ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA: CARATTERISTICHE DIFFERENZIALI ISTOLOGICHE

D. BRUNO[1], S. ALIVERNINI[1], A.L. FEDELE[1], L. PETRICCA[1], G. PELUSO[1], D. BIRRA[1], B. TOLUSSO[1], M.M. LIZZIO[1], L. BUI[2], F. FEDERICO[2], G. FERRACCIOLI[1], E. GREMESE[1]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Istituto di Patologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Individuare biomarcatori sinoviali differenziali tra Artropatia Psoriasica (PsA) con pattern periferico e Artrite Reumatoide sieronegativa (AR Ab-), valutando il loro eventuale valore predittivo di risposta terapeutica.

Materiali e Metodi. 34 pazienti con PsA [12 DMARDs naïve e 22 no-responder a Methotrexate (MTX-IR)] e 55 con AR Ab- (27 DMARDs naive e 28 MTX-IR), sono stati sottoposti a biopsia sinoviale ecoguidata del ginocchio e a valutazione immunoistochimica di cellule CD68+, CD3+, CD20+, CD21+, CD117+ e CD138+. Dopo l'arruolamento, ogni paziente DMARDs naïve ha iniziato terapia con MTX. Tutti i pazienti hanno effettuato un follow-up di almeno 6 mesi, con raccolta trimestrale di parametri clinici per definire lo stato di Miminal Disease Activity (PsA) e lo stato di remissione DAS (AR Ab-). Tutti i pazienti arruolati MTX-IR sono stati successivamente trattati secondo raccomandazioni EULAR.

Risultati. Al baseline, non vi erano differenze significative circa le caratteristiche demografiche e cliniche delle coorti considerate. A livello istologico, i pazienti con PsA presentavano valori di score IHC per cellule CD20+ minori rispetto a pazienti con AR Ab- sia nel lining che nel sublining (p=0.002 e p=0.05 rispettivamente), mentre non vi erano differenze significative circa gli score di cellule CD68+, CD21+ e CD3+ nelle due coorti. Tuttavia, i pazienti affetti da PsA presentavano score istologici più elevati rispetto ai pazienti affetti da AR Ab- di cellule CD117+ nel lining (p<0.001) e nel sublining (p<0.001), a prescindere dallo schema terapeutico. Stratificando i pazienti in relazione allo schema terapeutico effettuato, i pazienti con PsA presentavano score IHC di cellule CD117+ maggiori rispetto ai pazienti con AR Ab-, indipendentemente dallo schema terapeutico (p<0.001 e p=0.01 per i pazienti naive e MTX-IR rispettivamente).Al contrario, i pazienti con AR Ab- erano caratterizzati da score IHC per cellule CD138+ nel sublining maggiori rispetto ai pazienti con PsA (p=0.001) indipendentemente dallo schema terapeutico effettuato (p=0.04 e p=0.01 per i pazienti naïve e MTX-IR rispettivamente).
Infine, i pazienti con PsA che raggiungevano uno stato di MDA al 6 mese di follow-up erano caratterizzati da minori score IHC per cellule CD3+ rispetto ai pazienti con PsA che non raggiungevano tale endopoint clinico (p=0.03), mentre non vi erano differenze significative analizzando le altre cellule residenti sinoviali. Al contrario, i pazienti affetti da AR Ab- che raggiungevano la remissione clinica (DAS<1.6) presentavano al basale un minore score IHC per cellule CD68+ nel sublining rispetto ai pazienti che non raggiungevano tale endopint (p<0.001).

Conclusione. La caratterizzazione istologica del tessuto target in corso di artropatia infiammatoria sembra aiutare nella risoluzione dell'analisi di overlap clinico in corso di PsA e AR Ab-. In particolare cellule CD117+ e cellule CD138+ caratterizzano in maniera differenziale le due condizioni. Infine, al basale, l'analisi IHC del tessuto sinoviale fornisce dati prognostici circa il successo terapeutico supportando il suo utilizzo per l'ottimizzazione della terapia farmacologica.

Keywords: *Biomarcatori sinoviali, Artriti sieronegative, Medicina personalizzata.*

PREVALENZA DI REMISSIONE CLINICA IN UNA COORTE MULTICENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA TRATTATI CON FARMACI DI FONDO CONVENZIONALI SINTETICI O BIOLOGICI: DATI DALLA REAL-LIFE

M. BIGGIOGGERO[1], L. IDOLAZZI[2], S. BUGATTI[3], A. BATTICCIOTTO[4], L. QUARTUCCIO[5], M. FILIPPINI[6], S. PARISI[7], A. FASSIO[8], G. ZANFRAMUNDO[3], L. GIOVANNINI[5], M.C. DITTO[7], E.G. FAVALLI[1]

[1]Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano; [2]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona; [3]Dipartimento di Reumatologia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico Fondazione San Matteo, Pavia; [4]Unità di Reumatologia, Ospedale Universitario L. Sacco, Milano; [5]Dipartimento di Medicina, Clinica Reumatologica, Università di Udine; [6]U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili Brescia;[7]Unità di Reumatologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Scopo del lavoro. La strategia terapeutica treat-to-target (T2T) per la gestione dell'artrite psoriasica (PsA) introdotta dalle raccomandazioni EULAR implica il raggiungimento in tutti i pazienti di un adeguato controllo di malattia definito come remissione clinica o bassa attività di malattia (LDA) secondo il punteggio Disease Activity in PSoriatic Arthritis (DAPSA) o come Minimal Disease Activity (MDA). Tuttavia ad oggi i dati inerenti la corretta applicazione di tale strategia nella real-life sono ancora insufficienti. L'obiettivo di questo studio è quello di valutare l'effettivo grado di attività di malattia in una casistica multicentrica real-life di pazienti affetti da PsA in terapia con farmaci convenzionali sintetici (csDMARD) e/o biologici (bDMARDs).

Materiali e Metodi. È stata effettuata un'analisi trasversale comprendente tutti i pazienti con diagnosi di PsA progressivamente arruolati in una casistica multicentrica di 7 Centri reumatologici italiani di terzo livello. L'attività di malattia è stata calcolata valutando il numero di articolazioni tumefatte (SJ), dolenti (TJ), il Leeds enthesitis index (LEI), la percentuale di pazienti con dattilite, l'area di superficie corporea interessata da psoriasi (BSA), la valutazione globale del paziente (PGA), il dolore riferito dal paziente (PP), il punteggio Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI), e i livelli di proteina C reattiva (PCR, mg/dl). Sono stati quindi calcolati il tasso di remissione clinica e di LDA secondo il DAPSA e il tasso di MDA, stratificando la popolazione in rapporto alla terapia in corso (csDMARDs vs bDMARDs).

Risultati. Sono stati inclusi complessivamente 362 pazienti affetti da PsA (56.6% uomini, età media [±deviazione standard] 53.3 [±12.4] anni, durata media di malattia 9.4 [±8.2] anni), trattati con csDMARDs (15.8%, principalmente methotrexate [66.6%]) o bDMARDs (79.6%, principalmente un anti-TNF [72.9%], in monoterapia [78.1%] o in associazione a un csDMARD [21.9%]). Il subset prevalente di malattia registrato era poliartritico (42%), oligoartritico (32%), assiale (11.9%), entesitico (10.5%) o dattilitico (3.6%). Nella casistica complessiva i valori [±DS] degli indicatori di attività di malattia erano: SJ 1.4 [±2.6], TJ 1.9 [±3], LEI 0.5 [±1.1], percentuale di pazienti con dattilite 8%, BSA 2.6 [±6.9], PGA 1.4 [±2.6], PP 3 [±2.6], HAQ-DI 0.4 [±0.5], PCR 3.4 [±8] e DAPSA 9.3 [±9.2]. Il tasso di remissione e LDA secondo il DAPSA erano rispettivamente 46.9% e 31.7%. Il 51.6% dei pazienti raggiungeva una MDA, senza differenze significative in rapporto alla terapia in corso (53.4% nel gruppo trattato con bDMARDs vs 51% in quello trattato con csDMARDs; p=0.87).

Conclusioni. Nella nostra analisi trasversale solo nella metà dei pazienti trattati in un contesto real-life, indipendentemente dalla terapia in corso, si è riscontrato un controllo complessivo soddisfacente della malattia. Questi risultati suggeriscono la necessità di migliorare ulteriormente l'effettiva implementazione della strategia T2T nella pratica clinica per la gestione della PsA.

Keywords: *Artropatia psoriasica, Remissione, Real-life.*

PREVALENZA DELL'ARTRITE PSORIASICA E DI ALTRE COMORBILITÀ IN PAZIENTI CON PSORIASI IN ABRUZZO: LO STUDIO PARCO

M. DI PENTA, E. CELLETTI, G. FALÒ, E. SABATINI, L. DELLA VALLE, M. TOSCANO, F. CIPOLLONE

Clinica Medica, Università G. d'Annunzio, Chieti

Scopo del lavoro. La psoriasi è una patologia infiammatoria cronica che interessa circa il 3% della popolazione italiana ed è gravata da molteplici comorbilità. Tra queste, l'artrite psoriasica (AP) è sicuramente la più nota, coinvolgendo circa il 20-30% dei pazienti con psoriasi. Obiettivo dello studio è di definire, in collaborazione con i medici di medicina generale (MMG), la prevalenza di AP e di altre comorbilità nei pazienti con psoriasi nella nostra Regione.

Materiali e Metodi. 16 MMG hanno estratto dai loro database informatici, mediante l'utilizzo di una stringa di ricerca, i dati di tutti i pazienti adulti con psoriasi codificata secondo l'ICD-9-CM. Oltre all'AP, è stata valutata la concomitanza delle seguenti patologie, codificate almeno una volta nella scheda anamnestica informatica dei pazienti: diabete mellito, dislipidemia, entesopatia, fibromialgia, gotta, infarto del miocardio, insufficienza renale cronica, ipertensione arteriosa, malattia infiammatoria intestinale cronica, obesità, scompenso cardiaco, sindrome metabolica, tiroidite, tumori maligni e uveite. Le prevalenze, espresse in percentuali, sono state calcolate utilizzando la proporzione di ricorrenza di una specifica patologia divisa per la popolazione totale. L'analisi di associazione tra le comorbilità è stata condotta utilizzando il test del chi-quadrato.

Risultati. Sono stati estratti 718 pazienti adulti con psoriasi codificata, 377 (52.5%) femmine e 341 (47.5%) maschi. L'età media della popolazione in studio era di 57.4 ± 16.6 anni. La prevalenza della psoriasi nella nostra popolazione era del 3.3% (95% CI, 2.7-3.2%). Quattrocentonovantasette pazienti (69%) presentavano almeno una patologia concomitante. Più precisamente, 172 pazienti (24%) avevano una sola comorbilità associata alla psoriasi, 145 (20%) ne avevano due, 86 (12%) ne avevano tre e 94 pazienti (13%) presentavano quattro o più patologie associate. La prevalenza di AP era del 13% (95% CI, 10.6-15.7), con una prevalenza regionale stimata del 0.4% (95% CI, 0.3-0-5%). Quest'ultimo dato appare in linea con precedenti studi condotti in altre regioni italiane. 20 pazienti (21.5%) non presentavano altre comorbilità diagnosticate oltre l'AP, 26 pazienti (27.9%) ne presentavano una, 20 pazienti (21.5%) ne presentavano due e 27 (29.1%) pazienti ne presentavano tre o più. Un'associazione significativa è stata riscontrata tra AP e obesità (OR 2.04, [95% CI, 1.16-6.46]), entesopatia (OR 1.69, [95% CI, 1-2.85]), fibromialgia (OR 3.16, [95% CI, 1.55-6.46]) e diabete mellito (OR 1.87, [95% CI, 1.08-3.23]).

Conclusioni. Questo è il primo studio che fornisce una stima della prevalenza di psoriasi, AP e altre comordilità nella nostra Regione. I dati a nostra disposizione confermano che la malattia psoriasica è gravata da un ampio spettro di comorbilità e che quasi il 70% dei pazienti presenta una o più patologie associate. La prevalenza di AP nella nostra Regione è stimata attorno allo 0.4%. Tale dato si allinea con quelli disponibili in letteratura ma rende conto di una possibile sottostima della patologia.

Keywords: *Artrite psoriasica, Comorbidità, Prevalenza.*

IN ARTRITE PSORIASICA LE MANIFESTAZIONI FIBROMIALGICHE NON CONSENTONO IL RAGGIUNGIMENTO DELLA MINIMAL DISEASE ACTIVITY IN CORSO DI TERAPIA BIOLOGICA

A. ZABOTTI, L. QUARTUCCIO, G. PACENZA, I. GIOVANNINI, F. ZULIANI, S. SACCO, S. DE VITA

Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Scopo del lavoro. Lo stato di Minimal Disease Activity (MDA) è l'obiettivo terapeutico nel trattamento dell'Artrite Psoriasica (PsA) (1). Lo studio ha l'obiettivo di descrivere e analizzare i fattori predittivi di MDA in pazienti affetti da PsA in terapia con biologici DMARDs (b-DMARDs).
Materiali e Metodi. Studio retrospettivo su pazienti con diagnosi di PsA e soddisfacimento dei criteri classificativi CASPAR e in terapia con b-DMARDs da almeno 12 mesi. I pazienti sono stati considerati in MDA se 5/7 dei criteri erano soddisfatti (1). L' analisi univariata e multivariata sono stata utilizzate per identificare i fattori predittivi di MDA, includendo nell'analisi multivariata solo le variabili con una p<=0.1 all'analisi univariata.
Risultati. Sono stati inclusi 143 pazienti affetti da PsA e le caratteristiche basali sono riportate in tabella 1. Il tipo di impegno dominante è stato: poliarticolare in 78/143 (54.5%), oligoarticolare in 37/143 (25.9%) e assiale in 16/143 (11.2%), <10% nei restanti tipi di impegno (entesico, dattilitico e cutaneo). I pazienti presentano una durata media di malattia dalla diagnosi di 14.2 (±8.8) anni e un tempo medio di terapia con b-DMARDs di 4.3 (±3.7) anni. 25/143 (17.5%) pazienti hanno una concomitante diagnosi di fibromialgia, associata significativamente al sesso femminile (p<0.001) e ad un impegno poliarticolare (p=0.015) o entesitico (p=0.044). All'ultima valutazione 81/143 (56.6%) pazienti sono in MDA. Rispetto all'outcome MDA, i fattori predittivi selezionati dall'analisi univariata sono stati: impegno dominante non poliarticolare (p=0.015), il sesso maschile (p=0.001) e l'assenza di fibromialgia (p<0.001). Dalla regressione lineare multivariata la variabile associata alla MDA è stata l'assenza di fibromialgia (OR 17.2; 95% CI 3.7-79.8; p<0.001).

Table I - PsA patients treated with b-DMARDs* >12 months, n=143 patients†.

Variable	Value
Sex (males)	79 (55.2)
Age	54.7 ± 12.1
Duration of PsA (years)	14.2 ± 8.9
b-DMARDs duration (months)	51.9 ± 45.3
Smoking at visit	22 (15.4)
BMI	27.1 ± 4.4
Polyarthritis ‡	78 (54.5)
Non polyarthritis ‡	65 (46.5)
c-DMARDs ≥ 1	66 (46.2)
Failed b-DMARDs ≥ 1	79 (55.2)
MDA	81 (56.6)
Fibromyalgia	25 (17.5)
History of polyarthritis	83 (58.5)
History of oligoarthritis	50 (35.0)
History of arthritis mutilans	2 (1.4)
History of axial involvement	52 (36.4)
History of dactylitis	35 (24.5)
History of enthesitis	60 (42.0)
History of cutaneous psoriasis	121 (84.6)
CV comorbidities ≥ 1	64 (44.8)

† Values are the mean ± SD or the number (%). PsA = Psoriatic arthritis; b-DMARDS = Biological disease-modifying anti-rheumatic drugs; BMI = Body mass index; c-DMARDS = Conventional disease-modifying anti-rheumatic drugs; MDA = Minimal disease activity; CV = cardiovascular

Conclusioni. In PsA, il non raggiungimento della MDA in corso di b-DMARDs correla con una concomitante fibromialgia, il sesso femminile e l'impegno poliarticolare. Attualmente rimane da definire se la fibromialgia associata alla PsA, abbia caratteristiche distintive rispetto alla fibromialgia primitiva.

BIBLIOGRAFIA

1. Coates LC, Helliwell PS. Validation of minimal disease activity criteria for psoriatic arthritis using interventional trial data. Arthritis Care Res. 2010; 62: 965-9.
2. Coates LC, et al. Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis 2015 Treatment Recommendations for Psoriatic Arthritis. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 1060-71.

Keywords: *Artrite psoriasica, Fibromialgia, Terapia biologica.*

IMPATTO DEL MODIFIED RHEUMATIC DISEASE COMORBIDITY INDEX (MRDCI) SULLA PERSISTENZA IN TERAPIA IN PRIMA LINEA CON FARMACI ANTI-TNF IN PRIMA LINEA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA NELLA REAL LIFE

V. VENERITO[1], M. FORNARO[1], F. SALAFFI[2], L. CANTARINI[3], M. DI CARLO[2], M.G. ANELLI[1], F. CACCIAPAGLIA[1], G. LAPADULA[1], M. GIANNOTTA[1], G. LOPALCO[1], F. IANNONE[1]

[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento emergenze e trapianti d'organo, Università di Bari; [2]U.O. Reumatologia, Università politecnica delle Marche, Jesi, Ancona; [3]U.O. Reumatologia, Policlinico le Scotte, Siena

Scopo dello Studio. L'Artrite Psoriasica (PsA) è una patologia cronica che può determinare disabilità fisiche significative. Numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti con PsA presentano spesso comorbidità associate, comprese patologie cardiovascolari, obesità, sindrome metabolica, diabete, osteoporosi, neoplasie e depressione; tutto ciò potrebbe influire sull'aderenza alla terapia, in particolare con farmaci anti-TNF. Il nostro studio ha come obiettivo quello di dimostrare l'impatto delle comorbidità sulla persistenza in terapia con anti-TNF in prima linea in una coorte di pazienti affetti da PsA.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente 208 pazienti (136 femmine, 72 maschi) con età media (±DS) di 51.35±12.34 anni, che soddisfacevano i criteri CASPAR per PsA in trat-

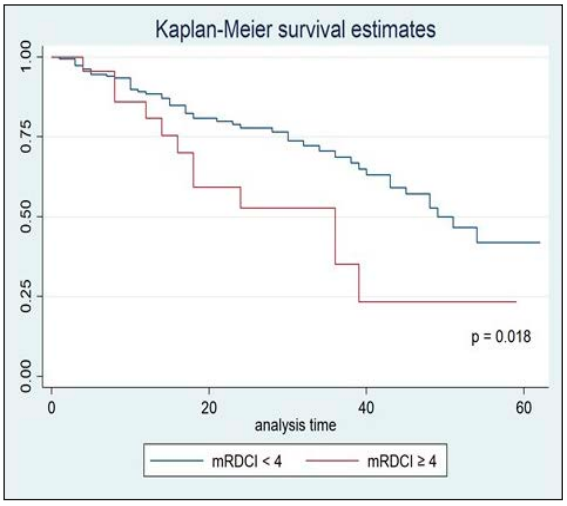


Figura 1 - Curve di Kaplan-Meier.

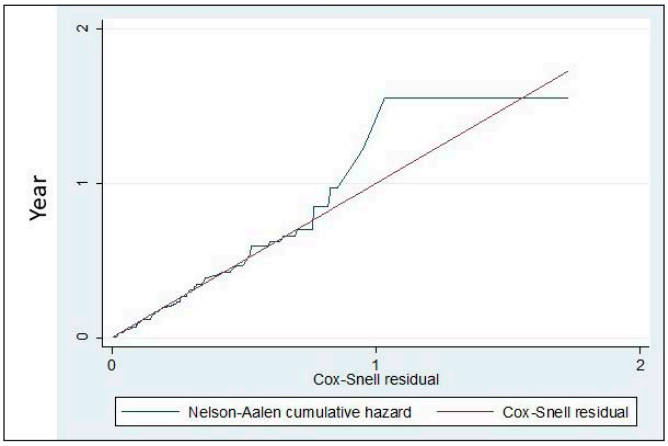


Figura 2 - Funzione di Rischio Cumulativo di Nelson-Aalen sovrapposta a residuali di Cox-Snell.

tamento con anti-TNF in prima linea in due centri per un periodo medio di 23.34 ± 15.50 mesi, dal 2011 al 2016. Le manifestazioni di malattia sono state registrate al primo accesso. Per valutare la portata delle comorbidità abbiamo utilizzato il modified rheumatic disease comorbidity index (mRDCI), un indice validato che comprende patologie polmonari, cardiovascolari, ictus, ipertensione, patologie gastrointestinali, diabete, fratture, depressione, obesità, malattie renali e neoplasie. Il mRDCI è stato valutato al basale. Il tasso di persistenza in terapia è stato valutato utilizzando le curve di Kaplan-Meier. La regressione di Cox è stata utilizzata per determinare l'inferenza del mRDCI e di alcune caratteristiche cliniche sulla discontinuazione del farmaco. La goodness-of-fit del modello finale è stata valutata comparando I residuali di Cox-Snell e la funzione di rischio cumulativo di Nelson-Aalen.

Risultati. La persistenza in terapia in prima linea è significativamente più alta nei pazienti con mRDCI <4 (70.43%) rispetto a quelli con mRDCI maggiore/uguale a 4 (45.45%). Rispetto ai pazienti con mRDCI maggiore/uguale a 4, quelli con mRDCI <4 hanno mostrato un maggiore tasso di persistenza in terapia (p=0,018). La Cox multivariata mostra che un mRDCI maggiore/uguale a 4 (HR 1,94) e il sesso femminile (HR 2,39) sono forti fattori predittivi di interruzione della terapia. La funzione di rischio cumulativo di Nelson-Aalen che seguiva da vicino i residuali di Cox-Snell per la persistenza del farmaco in prima linea, ha mostrato che il modello finale si adatti bene ai dati, fatta eccezione per grandi valori di tempo.

Conclusioni. Questo studio mostra che un alto mRDCI al baseline influenza negativamente la persistenza in terapia in prima linea con anti-TNF in pazienti affetti da PsA nella real life; lo specialista dovrebbe quindi tener conto delle comorbidità nella gestione della PsA e di come queste possano modificare la persistenza in terapia con gli anti-TNF.

Keywords: *Artrite psoriasica, Comorbidità, Tasso di persistenza.*

APREMILAST INDUCE UN AUMENTO DELLE CELLULE T REGOLATORIE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO LONGITUDINALE

F. CECCARELLI[1], S. PICONESE[2], R. LUCCHETTI[1], I. PACELLA[2], A. FORNITI[2], F.R. SPINELLI[1], C. PERRICONE[1], S. TRUGLIA[1], F. MIRANDA[1], R. SCRIVO[1], A. ALESSANDRI[1], V. BARNABA[1], G. VALESINI[1], F. CONTI[1]

[1]Arthritis Center, Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;
[2]Cellular and Molecular Immunology Unit, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Apremilast è un inibitore competitivo della fosfodiesterasi 4 (PDE4), recentemente introdotto nel trattamento dell'Artrite Psoriasica (AP). Tale farmaco aumenta i livelli di AMP ciclico (cAMP) riducendo la sintesi di mediatori della flogosi. Le cellule T regolatorie (Treg) FOXP3+, subset delle cellule T CD4, svolgono molteplici funzioni immunoregolatorie, giocando un ruolo chiave nel prevenire lo sviluppo di patologie infiammatorie croniche. Una ridotta frequenza delle Treg circolanti è stata evidenziata in numerose patologie immuno-mediate, inclusa l'AP. Alla luce di queste premesse, nel presente studio prospettico abbiamo valutato l'effetto in vivo di apremilast sulla frequenza delle Treg FOXP3+ in una coorte di pazienti affetti da AP.
Materiali e Metodi. Nel presente studio sono stati arruolati 13 pazienti affetti da AP (M/F 1/12; età mediana 53 anni, IQR 21.5; durata mediana di malattia 11 anni, IQR 12.5) trattati con apremilast. Dieci pazienti (76.9%) presentavano un coinvolgimento poliarticolare, 3 oligoarticolare. La valutazione clinimetrica includeva i seguenti indici compositi: DAS28, CDAI, e SDAI. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso allo scopo di valutare, mediante citofluorimetria, la presenza di Treg (CD127low FOXP3+ CD4). In accordo con il protocollo di studio i pazienti sono stati valutati al basale (T0), dopo 45 giorni (T1) e 3 mesi (T2) di trattamento con apremilast.
Risultati. Nella tabella I sono riportati i dati relativi alla valutazione clinimetrica dei pazienti a T0 (N=13), T1 (N=13) e T2 (N=9). Al T1 si evidenziava un miglioramento significativo di tutti gli indici clinimetrici valutati; tale riduzione si manteneva anche al T2, ad eccezione del DAS28. Rispetto al T0, un aumento della percentuale delle Treg si registrava nel 61.5% dei pazienti al T1 e nel 66.7% al T2: tale incremento risultava significativo al T1 (5.4±1.4 versus 6.8±1.6, P=0.02). Suddividendo i pazienti in accordo con l'interessamento articolare, l'aumento delle Treg si osservava esclusivamente nei pazienti con subset poliarticolare (77.8% dei pazienti al T1; 83.3% al T2). Inoltre, considerando la risposta al trattamento in accordo con la modifica dei valori di CDAI e

Tabella I - Valutazione clinimetrica dei pazienti a T0 (N=13), T1 (N=13) e T2 (N=9).

	T0 (N=13)	T1 (N=13)	T2 (N=9)
DAS28, mediana (IQR)	4.5 (1.4)	3.7 (1.5) P=0.01*	4.1 (1.7)
CDAI, mediana (IQR)	23.0 (8.5)	17.0 (1.0) P=0.006*	14.5 (9.7) P=0.04*
SDAI, mediana (IQR)	23.6 (7.2)	18.2 (4.1) P=0.006*	15.4 (10.8) P=0.04*
Score US, mediana (IQR)	19.5 (12.0)	8.2 (5.5) P=0.0008*	5.0 (4.0) P=0.002*

*Rispetto al T0; Wilcoxon signed-ranktest.

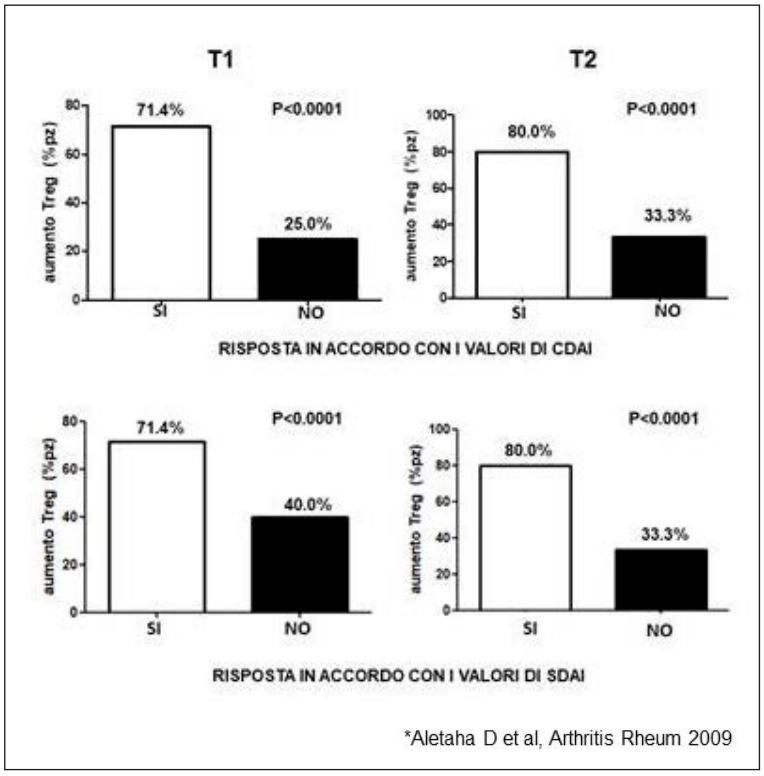


Figura 1 - Percentuale di pazienti trattati con apremilast che presentavano aumento delle Treg in accordo con la risposta CDAI SDAI*.

SDAI, l'aumento delle Treg risultava significativamente più frequente nei pazienti responsivi rispetto ai non responsivi a T1 e T2 (Fig. 1).

Conclusioni. I risultati del nostro studio documentano la capacità di apremilast di indurre un aumento della frequenza delle Treg già dopo 45 giorni di trattamento. In particolare, l'aumento delle Treg si associa alla risposta al trattamento e si evidenzia prevalentemente nei soggetti con subset poliarticolare rispetto all'oligoarticolare, suggerendo un diverso profilo cellulare nelle due forme di malattia.

Keywords: *Artrite psoriasica, Cellule T regolatorie, Apremilast.*

COMUNICAZIONI ORALI
VERSO EULAR 2019 (1)

Moderatori: F. Atzeni (Messina)*, F.P. Cantatore* (Foggia)

SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATOR RECEPTORS EXPRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS
S. Perniola, L. Dinoia, N. Lacarpia, D. Natuzzi, R. Bizzoca, F. Iannone
Bari

CLINICAL MANIFESTATIONS OF BEHÇET'S SYNDROME IN A LARGE COHORT OF ITALIAN PATIENTS: FOCUS ON GENDER DIFFERENCES
P. Leccese, N. Lascaro, M. Padula, A. Padula, S. D'Angelo
Potenza

LONG-TERM OUTCOME OF CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH CHRONIC ARTHRITIS AND EXPOSED TO TNF-INHIBITORS DURING PREGNANCY: A CASE-CONTROL STUDY
M.C. Gerardi, L. Andreoli, C. Bazzani., A. Soriolo, N. Zanini, M. Filippini., R. Gorla M. Taglietti, A. Lojacono., S. Zatti, M. Motta, A. Tincani
Brescia

DO CONTEXTUAL FACTORS MATTER WHEN CLASSIFYING PATIENTS AS HAVING CLINICAL GOUT BY USING THE 2015 ACR/EULAR CRITERIA? DATA FROM THE ITALIAN MULTICENTRE STUDY FOCUSED ON THE MANAGEMENT OF CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIDES (THE ATTACK STUDY)
N. Ughi[1], A. Zanetti[1], A. Ariani[2], P. Frallonardo[3], A. Hoxha[3], M. Lorenzin[3], M.A. Cimmino[4], F. Ceccarelli[5], R. Lucchetti[5], B. Raffeiner[6], A. Di Matteo[7], F. Salaffi[7], A. Bortoluzzi[8], F. Furini[8], M. Manara[1], G. Carrara[1], C.A. Sciré[1], R. Ramonda[3]
Milano[1], Parma[2], Padova[3], Genova[4], Roma[5], Bolzano[6], Ancona[7], Ferrara[8]

PERFORMANCE OF FIVE ORIGINAL AND ADAPTED RISK ALGORITHMS IN PREDICTING CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: AN ITALIAN BICENTRIC STUDY
L. Navarini[1], D.P.E. Margiotta[1], F. Caso[2], D. Currado[1], M. Tasso[2], S. Angeletti[1], M. Ciccozzi[1], R. Scarpa[2], A. Afeltra[1], L. Costa[2]
Roma[1], Napoli[2]

ANTI-CARBAMYLATED PROTEINS ANTIBODIES INDUCE OSTEOCLASTOGENESIS
L. Massaro, T. Colasanti, F.R. Spinelli, F. Ceccarelli, R. Mancini, A. Pecani, E. Cipriano, C. Perricone, F. Miranda, S. Truglia, F. Natalucci, M. Leopizzi, V. Di Maio, C. Della Rocca, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Roma

ACTIVATED TENDON AND PSORIATIC SYNOVIAL STROMAL CELLS INDUCE CCL20 RELEASE AND T CELL MIGRATION
G. Cafaro[1], E. Garcia-Melchor[2], M. Akbar[2], D.S. Gilchrist[2], S.M. Kitson[2], N.L. Millar[2], R. Gerli[1], I.B. Mcinnes[2]
Perugia[1], Glasgow - UK[2]

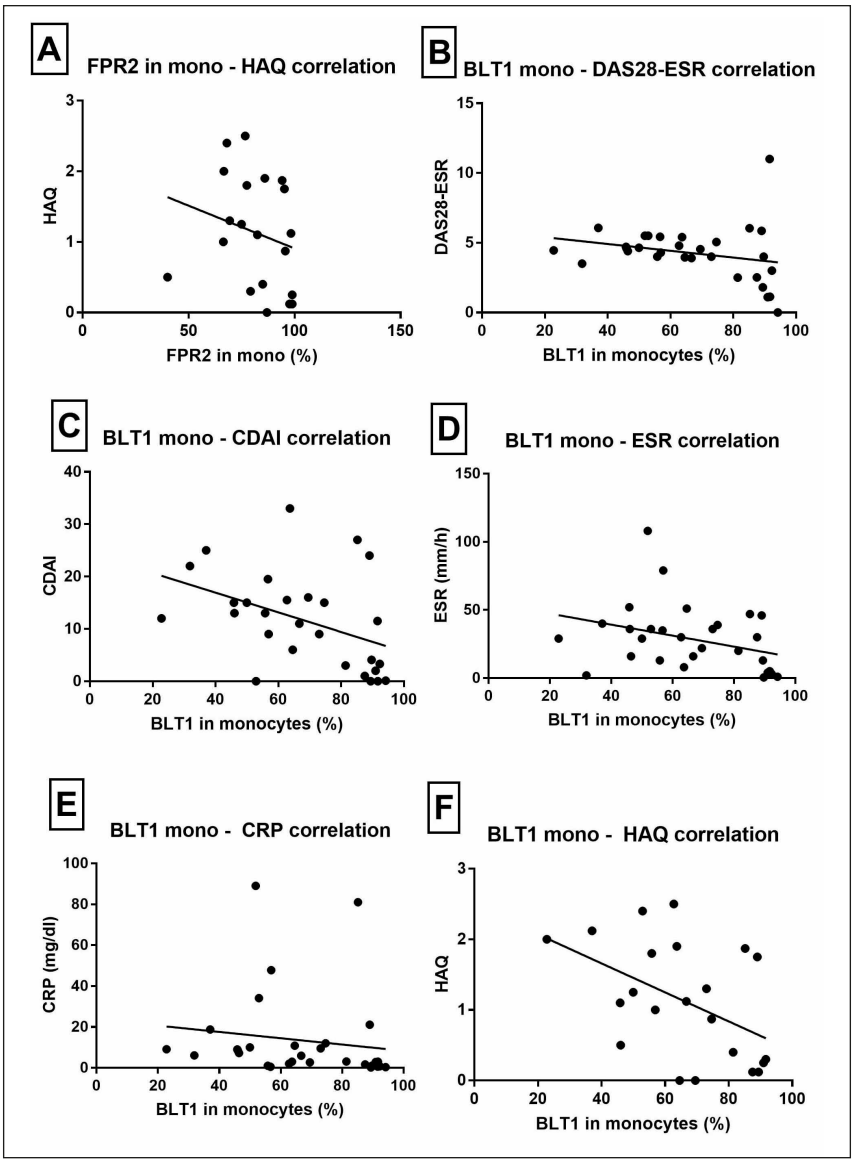
NEURO-BEHÇET SYNDROME: EVIDENCES FROM A GENETIC STUDY
M.C. Padula, P. Leccese, N. Lascaro, T. Carbone, A.A. Padula, S. D'Angelo, G. Martelli
Potenza

SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATOR RECEPTORS EXPRESSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS

S. PERNIOLA, L. DINOIA, N. LACARPIA, D. NATUZZI, R. BIZZOCA, F. IANNONE

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi, Università degli Studi di Bari

Objectives. Inflammation is part of the complex biological response to harmful stimuli, involving immune cells, blood vessels, and molecular mediators. At the initial phase, characterized by an increase in pro-inflammatory cytokines aiming to neutralize the tissue injury, the resolution process



must follow to down-regulate the inflammation and to promote tissue repair. That latter phase is driven by Specialized Pro-Resolving Mediators (SPMs), such as Resolvin (RvD and RvE), Protectins, Maresins and Lipoxin A4 (LXA4), bioactive metabolites of omega-3 fatty acids that act by interacting with specific cellular receptors: CMKLR1, FPR2 and GPR32. In rheumatoid arthritis (RA) the reactive inflammation becomes persistent and the innate immune response turns into the adaptive immune activation. Nowadays there is no evidence whether SPMs are involved in RA pathogenesis. Purpose of this study was to evaluate the expression of CMKLR1, FPR2 and BLT1 in RA patients.

Methods. Patients affected with RA, according to the 2010 EULAR/ACR classification criteria, were enrolled in this study. Exclusion criteria were: minority age, status of pregnancy or breastfeeding, concomitant any other autoimmune disease. At entry, ESR, CRP, DAS28-ESR, CDAI, HAQ-DI and peripheral venous blood sample were collected. Based on DAS28-ESR, patients were divided into high-moderate (H-Mo/RA if DAS28-ESR >/=3.2) and low-remission (L-Rem/RA if DAS28 <3.2) disease activity group. The expression of CMKLR1, FPR2 and BLT1 in peripheral T cells (CD3) and B cells (CD19), monocytes (CD14) and granulocytes (gated by high side scatter), was evaluated by flow-cytometry assay. Differences for continuous variables were evaluated using the Mann-Whitney test, while for categorical data the Fisher's probability test. Correlations were assessed using the Spearman test.

Results. Thirty RA patients, 21 H-Mo/RA and 9 L-Rem/RA, and 6 healthy control (HC) were studied. While no difference in the expression of CMKLR1, FPR2 and BLT1 in RA vs HC was found, SPMs receptors were differently expressed on CD14-moocytes: BLT1+CD14+ cells were significantly higher in L-Rem/RA (90,96%) than in H-Mo/RA /RA (56,70%) (p: 0.0001). Likewise, FPR2+CD14+ cells were significantly higher in L-Rem/RA (92,29%) than in H-Mo/RA /RA (79,94%) (p: 0.01). We also demonstrated an inverse correlation between BLT1 level in monocytes and ESR (p: 0.01), CRP levels (p: 0.008), DAS28-ESR (p: 0.03), CDAI (p: 0,0076) and HAQ (p: 0,0138) and a weak correlation between FPR2 expression and HAQ (p: 0.05) (Fig. 1).

Conclusions. In this study, FPR2 and BLT1 expression seem to be regulated by the activity of RA disease. As FPR2 and BLT1 should be involved in down-regulating inflammation by monocytes, it might be hypothesized that a defective signalling through these SPMs receptors may contribute to prevent the beginning of resolution phase, perpetuating chronic inflammation in active RA. However, further studies are needed to explore the intrigue mechanisms beyond inflammation and its resolution.

Keywords: *Resolution, Lipid mediator, Rheumatoid arthritis.*

CLINICAL MANIFESTATIONS OF BEHÇET'S SYNDROME IN A LARGE COHORT OF ITALIAN PATIENTS: FOCUS ON GENDER DIFFERENCES

P. LECCESE[1], N. LASCARO[1], M.C. PADULA[1], A.A. PADULA[1], S. D'ANGELO[1,2]

[1]Rheumatology Institute of Lucania (IReL) and Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital of Potenza and Mado, Potenza; [2]Basilicata Ricerca Biomedica (BRB) Foundation, Potenza

Aim. Behçet's syndrome (BS) is a chronic multisystemic inflammatory disorder classified among primary vasculitis. The clinical hallmarks of the disease are mucocutaneous manifestations which include oral aphtosis, genital ulcers and a wide spectrum of skin lesions. Other BS features include ocular inflammation, articular, gastrointestinal, vascular and neurological involvement. Although BS etiology is still unclear, both genetics and environmental factors (i.e. dietary habits, hygienic practices, infections and pollution) may contribute to BS onset and development. BS shows a peculiar geographic distribution with a higher prevalence in certain geographic areas of the globe. In European countries BS is included in the list of "rare" disease due to its low frequen-

Table I

Clinical Manifestations	Overall (285) n (%)	Male (168) n (%)	Female (117) n (%)	OR (95% CI)	p-value
Oral Ulcers (OA)	285 (100.0)	168 (100.0)	117 (100.0)	1.44 (0.00-9231)	NS
Genital Ulcers (GU)	171 (60.0)	95 (56.5)	76 (65.0)	0.70 (0.43-1.14)	NS
Erythema Nodosum (EN)	138 (48.4)	69 (41.1)	69 (59.0)	0.48 (0.30-0.78)	0.0029**
Follicolitits	50 (17.5)	32 (19.0)	18 (15.3)	1.29 (0.69-2.44)	NS
Papulopustolar lesions	194 (68.1)	140 (83.3)	54 (46.2)	5.83 (3.38-10.06)	0.0000**
Pathergy test	20 (45.5)	12 (7.1)	8 (6.8)	1.05 (0.41-2.65)	NS
Posterior uveitis	84 (29.5)	62 (37.0)	22 (18.8)	2.53 (1.44-4.42)	0.0010**
Anterior uveitis	51 (17.9)	29 (17.3)	22 (18.8)	0.90 (0.49-1.66)	NS
Panuveitis	24 (8.4)	17 (10.1)	7 (6.0)	1.77 (0.71-4.41)	NS
Episcleritis	4 (1.4)	2 (1.2)	2 (1.7)	0.69 (0.10-4.49)	NS
Arthralgia	114 (40.0)	53 (31.5)	61 (52.1)	0.42 (0.26-0.69)	0.0005**
Arthritis	74 (26.0)	44 (26.2)	30 (25.6)	1.03 (0.60-1.76)	NS
Deep venous thrombosis (DVT)	15 (5.3)	14 (8.3)	1 (0.9)	10.55 (1.37-81.35)	0.0054**
Superficial venous thrombosis (SVT)	33 (11.6)	18 (10.7)	15 (12.8)	0.82 (0.39-1.69)	NS
Neurological involvement	70 (24.6)	36 (21.4)	34 (29.1)	0.67 (0.39-1.15)	NS
Fatigue	72 (25.3)	37 (22.0)	35 (29.9)	0.66 (0.39-1.13)	NS
Fever	119 (41.8)	76 (45.2)	43 (36.8)	1.42 (0.88-2.31)	NS
Intestinal involvement	44 (15.4)	19 (11.3)	25 (21.4)	0.47 (0.24-0.90)	0.0208*
HLA-B51 positivity	186 (65.3)	114 (67.9)	72 (61.5)	1.32 (0.81-2.16)	NS

Abbreviations: BS, Behçet syndrome; n, number of subjects; OR, odds ratio; CI, confidence interval
Notes: *statistically significant (p-value<0.05); ** statistically significant (p-value<0.01)

cy in general population. Some evidences suggest that in non endemic regions the disease tend to be less severe and women seem to be more commonly affected.The aim of this study was to investigate the clinical phenotypes of Italian BS patients who visited the Rheumatology Institute of Lucania (IReL) with respect to gender, HLA-B51 status and onset features.

Methods. We retrospectively evaluated 324 Italian patients (185 males and 139 females), seen consecutively at IReL from 1st January 2000 to 31th December 2017. Demographics, clinical features at onset and during follow-up and HLA status were obtained from a review of medical records. The analysis was limited to BS-patients who fulfilled the ISG criteria.

Results. 324 BS patients were identified in our database. 39 (17 males and 22 females) were excluded because did not satisfied ISG criteria and 285 (168 males and 117 females) resulted eligible for the present study. Results are summarized in table 1. We found statistically significant differences in papulopustolar lesions, posterior uveitis and deep venous thrombosis, which occur more frequently in males compared with females (83.3% vs 46.2%, 37% vs 18.8% and 8.3% versus 0.9% respectively; $p<0.01$). Erythema nodosum (59% vs 41,1%, $p<0,01$), arthralgia (52.1% vs 31.5%, $p<0.01$) and intestinal involvement (11.3% vs 21.4% $p<0.05$) resulted more frequent in females compared with males. No differences were found in HLA status (M 67.9% vs F 61.5%) and arthralgia resulted more common as clinical manifestation at the disease's onset in females.

Conclusion. In our cohort of Italian BS patients the disease results slightly more prevalent in males. Gender-related differences were observed for posterior uveitis, DVP and papulopustolar lesions which are more frequent in males whereas EN-like lesions, arthralgia and intestinal involvement are more frequently observed in females. These data confirm that BS tend to be less aggressive in Italian female patients. No sex-differences are observed in modalities of onset and HLA-B51 status.

Keywords: *Behçet's disease, Gender differences, Clinical features.*

LONG-TERM OUTCOME OF CHILDREN BORN TO MOTHERS WITH CHRONIC ARTHRITIS AND EXPOSED TO TNF-INHIBITORS DURING PREGNANCY: A CASE-CONTROL STUDY

M.C. GERARDI[1], L. ANDREOLI[1], C. BAZZANI[2], A. SORIOLO[1], N. ZANINI[1], M. FILIPPINI[2], R. GORLA[2], M. TAGLIETTI[2], A. LOJACONO[3], S. ZATTI[3], M. MOTTA[4], A. TINCANI[1]

[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili and University of Brescia; [2]Rheumatology and Clinical Immunology, Spedali Civili, Brescia; [3]Obstetrics and Gynaecology, Spedali Civili and University of Brescia; [4]Neonatology and NICU, Spedali Civili, Brescia

Purpose. Treatment with tumor necrosis factors inhibitors (TNFi) during pregnancy may be required in order to control maternal disease which itself can be a threat for maternal-fetal well-being and pregnancy outcome. Information about the follow-up of in utero exposed offspring is still lim-

Table I - Material disease characteristics, neonatal outcomes and long-term follow-up of children born patients with chronic arthritis according to the in utero exposure to TNFi.

	Pregnancies *exposed* to TNFi (n=20)	Pregnancies *unexposed* to TNFi (n=20)	*P* value
Maternal characteristics at conception			
Age, *yrs*	33 (30-36)	32 (30-34)	0.35
Nulliparous, n (%)	11(55)	4(20)	0.02
Previous pregnancy losses, n (%)	7(35)	8(40)	0.74
BMI, median (IQR)	21(20-24)	22(21-25)	0.45
No smokers, n (%)	19(95)	18 (90)	1
Rheumatoid arthritis n (%)	11(55)	11(55)	
Spondiloarthritis n (%)	9(45)	9(45)	
Disease duration, *mths*, median (IQR)	78(34-126)	48(24-99)	0.4
ACPA pos, n(%)	7(35)	7(35)	1
RF pos, n(%)	7(35)	5(25)	0.49
aPL pos, n(%)	3(15)	2(10)	0.63
DAS28, median (IQR)	2.56(2.42-2.97)	2.74(2-2.92)	0.72
CRP, g/L, median (IQR) (n.v. <5)	3(3-4.25)	4(3-6.9)	0.70
ETA	14(70)	-	
ADA	1(5)	-	
CTZ	2(10)	-	
GOL	1(5)	-	
Prednisone *dose*, median (IQR) n (%)	2.5(0-4.5) 12(60)	2.5(0-5) 10(50)	0.85 0.52
HCQ, n (%)	4(20)	7(35)	0.28
SSZ, n (%)	0	2(10)	0.48
CyA, n(%)	0	1(5)	1
LDA and/or LMWH, n (%)	3(15)	2(10)	1
Breastfeeding, yes, n (%)	7(35)	4(20)	0.28
Duration, *mths*	7(4-11)	5(2-7)	0.40
Interruption due to drug intake	6(30)	7(35)	0.73
Fetal outcomes			
Delivery -gestational week, median (IQR) -pre-term delivery (<37 w), n (%) -vaginal delivery, n(%) -induced delivery, n(%) -cesarean section, n(%)	 37(36-39) 6(30) 11(55) 1(5) 4(20)	 39(38-39) 3(15) 8(40) 2(10) 6(30)	 0.56 0.20 0.28 0.50 0.44
Birth -year -male sex, n (%) -weight, *g*, median (IQR) -lenght, *cm*, median (IQR) -head circumference, *cm*, median (IQR) -SGA, n(%) -APGAR score 1 min, median (IQR) -APGAR score 5 min, median (IQR)	 2015(2013-2017) 7(35) 3160(2750-3370) 48(47-50) 34(34-35) 2(10) 8 (n=2), 9 (n=10), 10 (n=2) 8(=1), 9(=3), 10(=10)	 2014(2012-2016) 15(75) 3345(1992-3740) 50(49-52) 33(33-35) 5(25) 8(=1), 9(=10), 10(=2) 9(=4), 10(=9)	 0.25 0.68 0.45 0.31 0.86 0.99
Disease at birth	2 perinatal infections 1 respiratory distress 1 cryptorchidism	1 Ventricular Septal Defect, Patent Foramen Ovale, lumbar emivertebral fusion 1 Chiari malformation 1 supernumerary finger	
Children follow up			
Age at interview, *mths*, median (IQR)	29(12-52)	43(24-67)	0.41
Breastfeeding duration, *mths*, median (IQR)	6(3-11)	5(3-7)	0.67
Age at weaning age, *mths*, median (IQR)	6(5-6)	4(4-6)	0.53
Reactions to vaccinations (*performed according to the vaccination schedule for childhood*)	1 post MPR (measles, mumps, and rubella): fever, rash and conjuntivitis	0	
Weight -at 6 mths, *g* -at 12 mths, *g* -at 24 mths, *g*	 7,550(6,912-7,982) 10,025(10,9240-10,950) 10,850(10,700-11,250)	 7,900(6,445-8,087) 9,270(8,890-10,985) 11,565(10,667-12,305)	 0.92 0.49 0.48
Length -at 6 mths, *cm* -at 12 mths, *cm* -at 24 mths, *cm*	 66.75(65-75) 75(73-78) 83(81-83)	 66.6(68-64) 76(71-77) 85(78-87)	 0.97 0.25 0.11
Head circumference -at 6 mths, *cm* -at 12 mths, *cm*	 42(42-44) 46(44-49)	 42(41-43) 45(43-46)	 0.92 0.66
Age at seated position, *mths*	6(7-6)	6(6-6.25)	0.16
Age at walking, *mths*	12(14-11)	12(11-14)	0.97
Age at speaking (simple sentences), *mths*	14(12-24)	20(13-24)	0.96
Pathological conditions *during* the first year of life	1oral mucocele 1 hand foot and mouth disease 1 cardiac murmur 1 cryptorchidism surgery 1 anal fissure	1 hydrocephalus and testicular hydrocele 1 atopic dermatitis 1 inguinal hernia	
Pathological conditions *after* the first year of life	1 autism spectrum disorder	1 language disorder	

ACPA, anti-citrullinated protein antibodies; ADA, adalimumab; aPL, anti-phospholipid antibodies; BMI, body mass index; CRP, C-reactive protein; CTZ, certolizumab; CyA, Cyclosporine A; DAS28, Disease Activity Score in 28 joints; ETA, etanercept; GOL, golimumab; HCQ, hydroxychloroquine; IQR, interquantile range; LDA, low-dose aspirin; LMWH, low molecular weight heparin; mths, months; RF, rheumatoid factor; SGA, small for gestational age; SSZ, sulfasalzine; TNFi, tumor necrosis factor inhibitors; yrs, years.

ited. The aim of this study is to compare the health and the developmental conditions of children born to mothers with chronic arthritis that are exposed in utero to TNFi with unexposed children born to patients with the same age and disease.

Methods. Clinical characteristics, disease activity, medication use, and pregnancy outcomes were analyzed. An ad-hoc created questionnaire was used to collect data on birth and growth parameters, lactation, weaning, developmental milestones, vaccinations and illnesses.

Results. 122 live-birth pregnancies in 98 women with chronic arthritis (64 Rheumatoid Arthritis and 34 Spondiloarthritis) were selected: 59 pregnancies were on TNFi (group A) at time of conception and 63 pregnancies were TNFi-naïve (group B). In 57/59 (group A) pregnancies TNFi was discontinued at positive pregnancy index as a "general measure" in our Pregnancy Clinic for patients in remission or stable low disease activity. In 2/59 pregnancies TNFi was mantained throughout pregnancy due to active disease. TNFi was restarted in 16/57 (13 etanercept, 3 certolizumab, 1 adalimumab) during the 2nd-3rd trimester due to moderate-severe disease flare (median exposure of 84 days; discontinuation of TNFi between 32-37 gestational weeks-GW). In group B, TNFi (1 etanercept, 1 certolizumab) was introduced in 2/63 pregnancies during the 2nd trimester due to severe flare. 3/63 pregnancies were managed with prednisone because of flares (median GW 18). 7 children, exposed to TNFi during 2nd-3rd trimester, mantained exposure to TNFi (3 certolizumab, 3 etanercept, 1 golimumab) during breastfeeding. To investigate the long-term follow up of children exposed in utero to TNFi, 20 children exposed during 2nd-3rd trimester and 20 unexposed children were compared (Table I). No significant differences in growth parameters and developmental milestones were observed. No excess nor particular pattern of congenital defects/malformations were observed. In both groups, vaccinations were performed according to the national schedule (no live vaccines in the first year of life) without relevant complications.

Conclusion. One third of women with chronic arthritis who discontinued TNFi at positive pregnancy test experienced a moderate-severe flare during pregnancy and restarted TNFi. Thanks to the control of maternal disease activity, pregnancy outcomes were comparable to pregnancies TNFi-naïve (preterm delivery 30% vs 15%; SGA 10% vs 25%). Children who were exposed to TNFi had normal growth parameters and did not display any severe infections during the first year of life. Globally, this data suggests that the use of TNFi during pregnancy is effective in controlling maternal disease and ensures good pregnancy outcome with no impact on the health and growth of exposed children.

Keywords: *Artriti croniche, Gravidanza, TNFi.*

DO CONTEXTUAL FACTORS MATTER WHEN CLASSIFYING PATIENTS AS HAVING CLINICAL GOUT BY USING THE 2015 ACR/EULAR CRITERIA? DATA FROM THE ITALIAN MULTICENTRE STUDY FOCUSED ON THE MANAGEMENT OF CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIDES (THE ATTACK STUDY)

N. UGHI[1], A. ZANETTI[1], A. ARIANI[2], P. FRALLONARDO[3], A. HOXHA[3], M. LORENZIN[3], M.A. CIMMINO[4], F. CECCARELLI[5], R. LUCCHETTI[5], B. RAFFEINER[6], A. DI MATTEO[7], F. SALAFFI[7], A. BORTOLUZZI[8], F. FURINI[8], M. MANARA[9], G. CARRARA[1], C.A. SCIRÈ[1], R. RAMONDA[3]

[1]Unità Epidemiologica, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [2]A.O.U. di Parma, Parma; [3]Università degli Studi di Padova; [4]Università di Genova; [5]Sapienza Università di Roma; [6]Ospedale centrale di Bolzano; [7]Università Politecnica delle Marche, Ancona; [8]A.O.U. S. Anna di Ferrara; [9]ASST Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. In 2015 the American College of Rheumatology (ACR) and the European League Against Rheumatism (EULAR) approved the last gout classification criteria (1) and external validation studies proved that performance characteristics were high in Rheumatology and primary settings (2). However, disease duration was suggested to affect the criteria (3), whilst other contextual factors, including gender, have been little studied. Thus, the potential impact of these on the 2015 ACR/EULAR gout classification criteria was assessed in a cohort of crystal-induced arthritides from a real-life setting in Italy.

Materiali e Metodi. In/outpatients referred to Rheumatology Units for acute arthritis (entry criterion) were enrolled in an ongoing multicentre cohort study designed for achieving improvement in the management of crystal-induced arthritis (ATTACk) by the Italian Society for Rheumatology. In patients diagnosed as having gout by the attending physician, the 2015 ACR/EULAR score was calculated, irrespective of the sufficient criterion (monosodium urate crystals in a symptomatic joint/bursa). Disease duration, age, gender, ethnicity, body mass index, smoking and dietary habits, comorbidities, employment and education status, health assessment questionnaire disability index, patient's general health and physician visual analogue scales were evaluated by using a multiple logistic model where clinical gout (i.e. whether score was >=8) was considered as the dependent variable. Clinical, laboratory and imaging findings which were used to calculate the score as ACR/EULAR classification items were excluded. Contextual factors were included in the multiple model if p-value was <0.3 in the simple regression analysis or judged relevant. Odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs) were reported.

Risultati. Out of 233 adult patients enrolled in 11 hospitals, 161 had gout (63.5±12.6 years, 88.8% males, 95.0% Caucasian). The median disease duration was 2.8 years (range 0.7-9.4) and 35/154 (22.7%) had tophi. Among those whom ACR/EULAR score could be calculated for, 116/156 (74.4%) had >=8, namely clinical gout. Disease duration was significantly associated with the fulfilment of the ACR/EULAR classification both in the simple regression analysis (OR 1.081, CI 1.022-1.164, p=0.018) and after adjustment for age, gender, and comorbidities (OR 1.112, CI 1.037-1.229, p=0.010). No significant associations were observed for the other variables which were considered.

Conclusioni. The impact of disease duration on the 2015 ACR/EULAR gout classification criteria was confirmed. Its association with an increased probability of being classified as clinical gout was observed, yet not for other contextual factors. This effect should be considered with regard to misclassification issues when enrolling patients in trials as well as in observational studies focusing on early disease.

REFERENCES

1. Neogi T, et al. Arthritis Rheumatol. 2015.
2. Janssens HJEM, et al. Rheumatology (Oxford). 2017.
3. Louthrenoo W, et al. Rheumatol Int. 2017.

Keywords: *Gotta, Criteri classificativi, Performance.*

PERFORMANCE OF FIVE ORIGINAL AND ADAPTED RISK ALGORITHMS IN PREDICTING CARDIOVASCULAR EVENTS IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: AN ITALIAN BICENTRIC STUDY

L. NAVARINI[1], D.P.E. MARGIOTTA[1], F. CASO[2], D. CURRADO[1], M. TASSO[2], S. ANGELETTI[3], M. CICCOZZI[3], R. SCARPA[2], A. AFELTRA[1], L. COSTA[2]

[1]Unit of Allergology, Immunology, Rheumatology, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma;
[2]Rheumatology Unit, Department of Clinical Medicine and Surgery, School of Medicine, University of Neaples Federico II, Napoli;
[3]Unit of Clinical Laboratory Science, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma

Aim. The burden of cardiovascular (CV) risk in patients with psoriatic arthritis (PsA) is increased and preventive strategies play of CV disease play a pivotal role in management of PsA. EULAR recommendations suggested to use a multiplication by the factor of 1.5 of original CV risk algorithms in patients with rheumatoid arthritis and other arthritis. This study aims at evaluating evaluate the performance and calibration of five original and adapted according to EULAR recommendations CV risk algorithms in PsA: SCORE, CUORE, Framingham Risk Score (FRS), QRISK2, Reynold's Risk Score (RRS).

Methods. Prospectively collected data from two Central-Southern Italian cohorts of patients with an history of PsA of almost 10 years at November 2017 and without a personal history of CV disease (CVD) at baseline has been used. The primary outcome was the first CV event: sudden cardiac death, coronary artery diseases (CAD) (stable and unstable angina pectoris, myocardial infarction), cerebral vascular accident (CVA), transient isch-

Table I

	Patients with PsA (n=155)	Patients with PsA without CV event (n=134)	Patients with PsA with CV event (n=21)	p value
Age (years), median (25th–75th Pctl)	48 (40 - 55)	47 (39-53)	56 (49.5-61)	0.0002
Female, n (%)	95 (61.3)	85 (63.4)	10 (47.6)	p=ns
Disease duration (months) at baseline, median (25th–75th Pctl)	50.47 (26.1-99.17)	50.47 (26.1-90.02)	62.63 (38.27-105.2)	p=ns
DAS28, median (25th–75th Pctl)	3.75 (2.42-4.705)	3.11 (1.65-4.5)	4.33 (3.89-5)	p=0.01
Axial disease, n (%)	85 (54.83)	73 (54.48)	12 (57.14)	p=ns
Peripheral disease, n (%)	133 (85.81)	115 (85.82)	18 (85.71)	p=ns
Enthesitis, n (%)	80 (51.61)	68 (50.75)	12 (57.14)	p=ns
Dactylitis, n (%)	41 (26.45)	34 (25.37)	7 (33.33)	p=ns
PASI, median (25th–75th Pctl)	3.4 (1.575-5.6)	3.2 (1.5-5.6)	3.6 (1.9-8)	p=ns
IBD, n (%)	8 (5.16)	7 (5.22)	1 (4.76)	p=ns
Uveitis, n (%)	14 (9.03)	9 (6.72)	5 (23.80)	p=0.02
Smokers, n (%)	52 (33.55)	45 (33.58)	7 (33.33)	p=ns
Family history CV, n (%)	85 (54.84)	70 (52.24)	15 (71.43)	p=ns
Atrial fibrillation, n (%)	6 (3.87)	3 (2.24)	3 (14.29)	p=0.03
Total cholesterol (mg/dl), median (25th–75th Pctl)	187 (164-209)	187.5 (168.3-206)	186 (153-217)	p=ns
HDL cholesterol (mg/dl), median (25th–75th Pctl)	52 (43-65)	52 (43-64.25)	55 (42.5-72.5)	p=ns
Total cholesterol/HDL cholesterol ratio (n), median (25th–75th Pctl)	3.56 (2.80-4.36)	3.58 (2.81-4.50)	3.16 (2.69-4.19)	p=ns
Systolic blood pressure (mmHg), median (25th–75th Pctl)	125 (120-135)	120 (120-130)	145 (130-150)	p<0.0001
Antihypertensive treatment, n (%)	50 (32.26)	32 (23.88)	18 (85.71)	p<0.0001
BMI, median (25th–75th Pctl)	26.17 (23.67-29.21)	25.93 (23.49-28.73)	27.01 (24.65-30.2)	p=ns
CRP (mg/l), median (25th–75th Pctl)	7 (1.6-25)	7 (1.6-25)	5 (0.7-26.5)	p=ns
SCORE, median (25th–75th Pctl)	1 (1-3)	1 (0-2)	3 (2-5)	p<0.0001
CUORE, median (25th–75th Pctl)	1.8 (0.8-3.6)	1.45 (0.7-2.8)	5.2 (3.4-8.4)	p<0.0001
FRS, median (25th–75th Pctl)	2 (0.6-4.9)	1.5 (0.4-3.95)	4.1 (2.9-10)	p<0.0001
RRS, median (25th–75th Pctl)	4 (2-6.5)	3 (2-5)	8 (4-15)	p<0.0001
QRisk, median (25th–75th Pctl)	4.5 (1.6-9.6)	3.55 (1.375-7.725)	13.4 (10.55-21.75)	p<0.0001

Figure 1

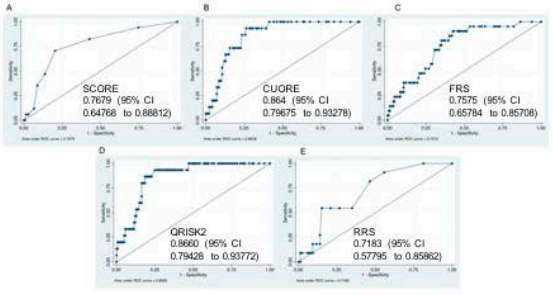
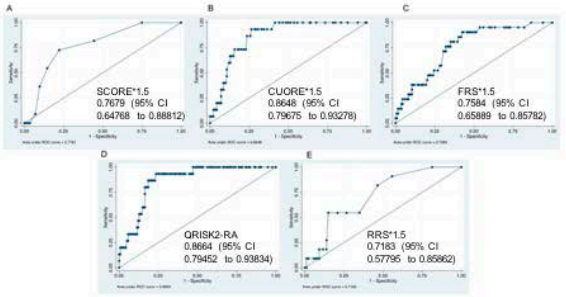


Figure 2



emic attack (TIA), peripheral artery disease (PAD) and heart failure (HF). Discriminatory ability for CV risk prediction was evaluated by the area under the receiver operating curve (ROC). Calibration between predicted risk and observed events was assessed by Hosmer-Lemeshow (HL) tests and calibration plots. Sensibility, specificity, and odds ratio were calculated for low-to-intermediate risk (1% for SCORE, 10% for all the other algorithms) and for intermediate-to-high risk cut-offs (5% for SCORE, 20% for all the other algorithms).

Results. 155 patients were enrolled with an observation of 1550 patient/year. During follow-up, 21 patients had a CV event (1.35 events per 100 patient/years): 8 cases of myocardial infarction or unstable angina pectoris, 3 cases of stable angina pectoris, 2 cases of TIA, 4 cases of PAD, 4 cases of HF. No fatal events were reported. Baseline characteristics are reported in Tab. 1. Area under the ROC were 0.7679 (95% CI 0.64768-0.88812), 0.864 (95% CI 0.79675-0.93278), 0.7575 (95% CI 0.65784-0.85708), 0.8660 (95% CI 0.79428-0.93772), and 0.7183 (95% CI 0.57795-0.85862) for SCORE, CUORE, FRS, QRISK2, and RRS, respectively (Fig. 1). HL tests demonstrated poor model fit ($p<0.05$) for SCORE, CUORE, and RRS, but not for FRS and QRISK2 ($p>0.05$). Discriminative ability and calibration were not improved by adaption of the algorithms according to EULAR indications (Fig. 2). A large number of patients who experienced a CV event was at "low risk" (minimum 17.6% for SCORE and maximum 81.8% for Reynold's Risk Score) or at "low-intermediate" risk (minimum 52.9% for SCORE and maximum 95.2% for Framingham Risk Score).

Conclusions. Adaption of the CV risk algorithms according to EULAR indications did not provide improvement in discriminative ability and calibration in patients with PsA. In PsA, an excess of CV events has been observed in patients at "low risk" or "low-intermediate risk".

Keywords: *Rischio cardiovascolare, Algoritmi di rischio, Artrite psoriasica.*

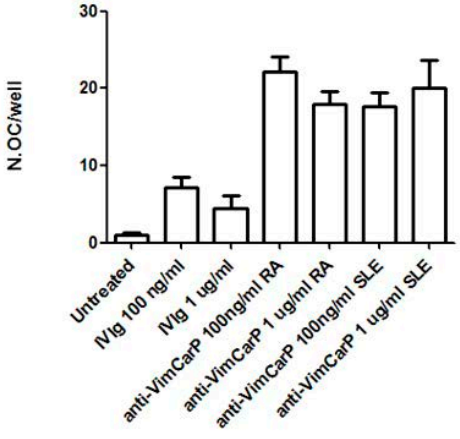
ANTI-CARBAMYLATED PROTEINS ANTIBODIES INDUCE OSTEOCLASTOGENESIS

L. MASSARO[1], T. COLASANTI[1], F.R. SPINELLI[1], F. CECCARELLI[1], R. MANCINI[1], A. PECANI[1], E. CIPRIANO[1], C. PERRICONE[1], F. MIRANDA[1], S. TRUGLIA[1], F. NATALUCCI[1], M. LEOPIZZI[2], V. DI MAIO[2], C. DELLA ROCCA[2], C. ALESSANDRI[1], G. VALESINI[1], F. CONTI[1]

[1]Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Roma; [2]Dipartimento di Scienze e Biotecnologie Medico Chirurgiche, Roma

Aim of the Study. Post-translational-modifications (PTMs) are implicated in the pathogenesis of autoimmune diseases, leading to the break of self-tolerance, generation of new autoantigens and production of autoantibodies. Anti-citrullinated-proteins antibodies (ACPA) play a key role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis (RA) and many evidences showed that they are related to bone loss in RA. Osteoclasts are the primary targets of ACPA in the joint site, displaying citrullinated antigens on their surface. Carbamylation is another PTM generating the production of anti-carbamylated proteins antibodies (anti-CarP), recently proposed as a new biomarker for RA. Anti-CarP have been also studied in patients with systemic lupus erythematosus (SLE) with predominant joint involvement, showing a prevalence of 46.1%. Moreover, in SLE patients these autoantibodies have been also associated to bone erosive damage. The pathogenic mechanism of these

A.



B.

		Untreated	P	IVIg 100 ng/ml	P	IVIg 1 ug/ml	P
antiVimCarP RA 100 ng/ml	21/9.5	1.0/0.75	0.0008	6.5/5.7	0.0009	1.5/3.5	0.0009
antiVimCarP RA 1ug/nl	17/8.7	1.0/0.75	0.0008	6.5/5.7	0.002	1.5/3.5	0.002
antiVimCarP SLE 100 ng/ml	17/7	1.0/0.75	0.002	6.5/5.7	0.004	1.5/3.5	0.003
antiVimCarP SLE 1 ug/ml	20.5/13.7	1.0/0.75	0.002	6.5/5.7	0.02	1.5/3.5	0.006

autoantibodies is not completely clarified so far. The aim of the present study was to investigate the possible pathogenic role of anti-CarP in the induction of osteoclastogenesis.

Methods. Peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) were isolated from a buffy coat from healthy donors using a Ficoll Hypaque gradient. Cells were cultured for 14 days in alpha-MEM complete medium, supplemented with 25 ng/ml of macrophage-colony-stimulating-factor (MCSF) and 30 ng/ml of receptor activator of nuclear factor kappa b ligand (RANKL), for the differentiation of monocytes in osteoclasts. Simultaneously, PBMCs were co-cultured in presence of anti-carbamilated vimentin autoantibodies (anti-Vim CarP) purified from sera of 3 patients with RA and 3 patients with SLE with a predominant joint involvement at 100 ng/ml and 1 μg/ml. As control, intravenous immunoglobulin (IVIg) were used at the same concentrations. After 14 days, osteoclast differentiation was evaluated by staining cells for tartrate-resistant acid phosphatase (TRAP), using leukocyte acid phosphatase kit.

Results. Anti-VimCarP purified from RA patients at 100 ng/ml were able to increase the median number of osteoclasts per well significantly more than untreated and IVIg at 100 ng/ml and 1 μg/ml (P=0.0008; P=0.0009 and P=0.0009, respectively). The same results were observed treating cells with 1 μg/ml of anti-VimCarP from RA patients (P=0.0008, P=0.002 and P=0.002, respectively). Similarly, anti-VimCarP purified from SLE patients at 100 ng/ml significantly increased the median number of osteoclasts more than untreated and IVIg at 100 ng/ml and 1 μg/ml (P=0.002, P=0.004 and P=0.003, respectively). Analogously, we observed similar results co-culturing cells with 1 μg/ml of anti-VimCarP from SLE patients (P=0.002, P=0.02 and P=0.006, respectively). The median (IQR) number of osteoclasts and the significant differences between different treatment conditions are reported in figure 1 (A and B).

Conclusions. For the first time, we demonstrated that anti-Vim CarP purified from RA and SLE patients are able to induce osteoclastogenesis, suggesting their potential role as a biomarker of joint erosiveness in these autoimmune diseases.

Keywords: *Osteoclast cells, Anti-CarP, Biomarkers.*

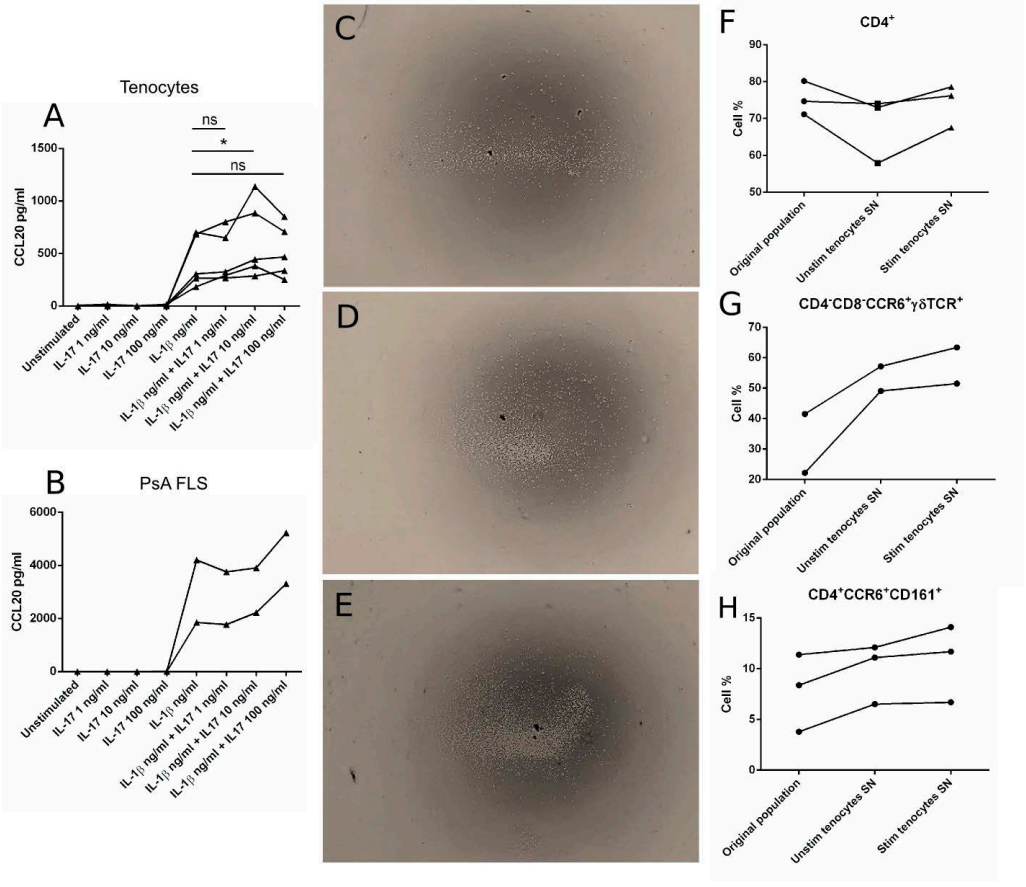
ACTIVATED TENDON AND PSORIATIC SYNOVIAL STROMAL CELLS INDUCE CCL20 RELEASE AND T CELL MIGRATION

G. CAFARO[1], E. GARCIA-MELCHOR[2], M. AKBAR[2], D.S. GILCHRIST[2], S.M. KITSON[2], N.L. MILLAR[2], R. GERLI[1], I.B. MCINNES[2]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; [2]Institute of Infection Immunity and Inflammation, University of Glasgow, Glasgow, United Kingdom

Objectives. Although the role of IL-23/Th17 axis in psoriatic arthritis (PsA) is well known, very little data is available on the contribution of stromal cells to this pathway. Enthesitis is a common feature of PsA and it may represent the site of disease onset, suggesting a role of tendon stromal cells (tenocytes) in initiating Th17-driven pathogenesis. Our objective was to assess the ability of stromal cells to produce and secrete CCL20 and induce migration of Th17 cells.

Materials and Methods. Healthy tenocytes cultured from hamstring tendons and fibroblast-like synoviocytes (FLS) from PsA patients were stimulated with human recombinant IL-1β (1 ng/ml) and IL-17A (1, 10 and 100 ng/ml). Expression of CCL20 transcript and protein were assessed by quantitative PCR and ELISA, respectively.
T cell migration assays were performed with magnetically enriched CD3+ cells from peripheral blood of PsA patients and healthy controls using a



Transwell system. Following incubation with conditioned media from stimulated stromal cells, the migrated cells were analysed via light microscopy and phenotyped by flow cytometry.

Results. Both tenocytes and PsA FLS were able to produce CCL20 following stimulation with IL-1β, although the latter secreted about fivefold more CCL20. Despite IL-17A alone had negligible effect on stromal cells, its addition at 10 ng/ml and 100 ng/ml induced a significant synergistic effect with IL-1β in tenocytes and PsA FLS, respectively (Fig. 1A and 1B).

Additionally, conditioned media from stimulated tenocytes promoted migration of PsA T cells (Fig. 1E) compared to media from unstimulated tenocytes (Fig. 1D) and negative control (Fig. 1C). The phenotype of cells migrated towards conditioned media from stimulated tenocytes, compared to those from unstimulated tenocytes, showed a proportional increase of whole CD4+ cells (Fig. 1F) and CD4-CD8-CCR6+γδTCR+ cells (Fig, 1G), while no difference could be appreciated for CD4+CCR6+CD161+ subpopulations (Fig. 1H).

Conclusions. We have shown that tendon and PsA synovium stromal cells are able to produce CCL20 and induce T cell recruitment, suggesting a role in the chemotaxis of Th17 cells. The positive feedback observed with IL1β and IL-17A suggests a close relationship between stromal cells and Th17 cells.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Enthesis, Th17 cells.*

NEURO-BEHÇET SYNDROME: EVIDENCES FROM A GENETIC STUDY

M.C. PADULA[1], P. LECCESE[1], N. LASCARO[1], T. CARBONE[1], A.A. PADULA[1], S. D'ANGELO[1,3], G. MARTELLI[2]

[1]Istituto Reumatologico Lucania (IReL) e Dipartimento di Reumatologia della Lucania, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza, [2]Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Potenza; [3]Fondazione Basilicata Ricerca Biomedica (BRB), Potenza

Aim. The aim of this study was to analyse genetic background of a homogenous group of Italian Behçet syndrome (BS) patients with nervous system involvement known as "Neuro-BS" (NBS). It is divided into "parenchymal" and "extra-parenchymal" forms. Parenchymal NBS lesions classically show inflammatory characteristics but their pathogenesis is still unknown (1-3). The inflammatory features of BS were recently studied in several genetics studies with focus on single nucleotide polymorphisms (SNPs) of genes involved in inflammation and immune response (4, 5). A very few papers assessed the mutational state of NBS patients and this characterization was limited to a small number of SNPs (3).

Patients and Methods. BS patients with neurological involvement were extracted from our database and retrospectively studied. Demographic, clinical features and HLA status were collected from medical records. Molecular characterization was performed for a subset of 20 NBS patients with parenchymal form and 42 sex-matched healthy controls unrelated to each others and/or to patients. A three-step approach was used:

a) SNPs selection and primer design by literature and bioinformatics consultation;

Gene	SNP ID	Genotype	NBS patients (n=20) n (%)	Controls (n=42) n (%)	p-value	OR (95% CI)
ERAP1	rs30187	AA	4 (20.00)	11 (26.19)	0.5947	0.70 (0.19-2.57)
		AG	7 (35.00)	19 (45.24)	0.4451	0.65 (0.22-1.96)
		GG	9 (45.00)	12 (28.57)	0.2014	2.05 (0.68-6.18)
ERAP1	rs17482078	GG	7 (35.00)	30 (71.43)	0.0063**	0.22 (0.07-0.67)
		GA	11 (55.00)	12 (28.57)	0.0440*	3.06 (1.01-9.24)
		AA	2 (10.00)	0 (0.00)	0.0467*	46.67 (0.08-∞)
ERAP1	rs27044	CC	5 (25.00)	14 (33.33)	0.5058	0.67 (0.20-2.21)
		CG	5 (25.00)	16 (38.10)	0.3085	0.54 (0.17-1.78)
		GG	10 (50.00)	12 (28.57)	0.0993	2-50 (0.83-7.53)
IL-10	rs1800872	AA	2 (10.00)	4 (9.52)	0.9527	1.06 (0.18-6.31)
		AC	4 (20.00)	17 (40.48)	0.1113	0.37 (0.10-1.29)
		CC	14 (70.00)	21 (50.00)	0.2979	1.75 (0.61-5.04)
IL-10	rs1518111	AA	7 (35.00)	19 (45.24)	0.4451	0.65 (0.22-1.96)
		AG	4 (20.00)	13 (30.95)	0.3662	0.56 (0.16-2.00)
		GG	9 (45.00)	10 (23.81)	0.0907	2.62 (0.84-8.12)
STAT4	rs7572482	TT	6 (30.00)	8 (19.05)	0.3350	1.82 (0.52-6.22)
		TC	8 (40.00)	20 (47.62)	0.5731	0.73 (0.25-2.16)
		CC	6 (30.00)	14 (33.33)	0.7930	0.86 (0.27-2.17)

b) SNPs genotyping using DNA extraction, PCR amplification, direct sequencing;
c) bioinformatics analysis for DNA variant analysis using similarity search tool and specific software.

The strength of disease association for each genotype was expressed by Odds Ratio (OR).

Results. NBS patients subset was formed by 14 males and 6 females (sex ratio: 2.3) with mean age equal to 44.20 years (±10.73 years). Average BS disease duration (DD) before neurological manifestations onset was 9.8 years (±3.65 years). HLA-B51-positivity was documented for 16/20 patients (80%). 6 tagSNPs were considered eligible for molecular analysis and genotyped. The results of the genetic characterization were shown in table I and underlined the major role of ERAP1 rs17482078: rs17482078 wild-type GG genotype frequency was higher in controls compared with patients (statistically significant difference, p-value <0.01). The frequency of the heterogyzosity state showed a statically significant difference (p-value <0.05) when patients and controls were compared (lower frequency within control group). rs17482078 mutant AA genotype was interestingly absent in the control group, while its frequency was equal to 10% for the patient group (p-value <0.05). No statistically significant differences were found for the other SNPs of ERAP1 neither for IL-10 and STAT4 polymorphisms when NBS patients and controls were compared.

Conclusions. Our results reported for the first time the genotype distribution of several susceptibility loci in a group of Italian NBS patients. These data suggest a possible association between ERAP1 rs17482078 and NBS. The analysis of a larger series of patients and controls was required to verify our preliminary findings.

REFERENCES

1. Saip S, et al. 2014.
2. Noel N, et al. 2014.
3. Gheita TA, et al. 2015.
4. Gul A. 2015.
5. Takeuchi, et al. 2015.

Keywords: *Neuro Behçet syndrome, Genotipizzazione, ERAP1.*

SCLERODERMIA

Moderatori: N. Del Papa (Milano)*, M. Matucci Cerinic* (Firenze)

- Nuovi aspetti patogenetici nella SSc
  Relatore: *S. Guiducci* (Firenze)

- Gravidanza e SSc
  Relatore: *A.L. Brucato* (Bergamo)

- Ipertensione polmonare nella SSc, dal vaso all'interstizio
  Relatore: *V. Codullo* (Pavia)

COMUNICAZIONI

- Phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3 (PSTAT3) in peripheral blood mononuclear cells of systemic sclerosis patients
  L. Urso, F. Cacciapaglia, S. Perniola, E. Praino, F. Montini, R. Bizzoca, D. Natuzzi, N. Lacarpia, F. Iannone
  (Bari, Verona)

- Le neoplasie nella sclerosi sistemica: uno studio monocentrico
  K. Stefanantoni, N. Di Tommaso, N. Iannace, C. Angelelli, E. Marafioti, G. Pellegrino, M. Vasile, G. Valesini, V. Riccieri
  (Roma)

NUOVI ASPETTI PATOGENETICI NELLA SSc

S. GUIDUCCI

Firenze

Non pervenuto.

GRAVIDANZA E SSc

A. BRUCATO[1], M. BETELLI[2], S. BREDA[3], V. RAMONI[4], M. LIMONTA[3]

[1]Medicina Interna, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; dal 1/9/18 Dipartimento di Scienze Biomediche e Cliniche "L. Sacco" Università degli Studi di Milano e Ospedale Fatebenefratelli, Milano; [2]Medicina Interna, Ospedale Bolognini, Seriate; [3]Reumatologia, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; [4]Reumatologia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

SCLEROSI SISTEMICA E SESSUALITÀ

La sclerosi sistemica (SSc) ha un importante impatto negativo sulla sessualità a causa della dispareunia correlata alla rigidità (e conseguente discomfort) del canale vaginale (1-3); questi aspetti negativi possono essere attenuati da lubrificanti vaginali, mantenimento di adeguata temperatura e supporto psicologico. Nonostante questo, il 60% di 101 donne SSc intervistate in uno studio (4) erano sessualmente attive, e solo il 17% delle restanti attribuiva la propria inattività alla malattia.

FERTILITÀ E SCLEROSI SISTEMICA

Anni fa alcuni Autori ipotizzarono che la Sclerosi sistemica potesse interferire con il concepimento e la gravidanza (5). Englert condusse uno studio retrospettivo (6) su 204 donne con SSc, 233 con fenomeno di Raynaud isolato e 189 donne sane, e riscontrò che la probabilità di ritardo nel concepimento superiore a 12 mesi o di infertilità era maggiore nelle donne con SSc.
Nel 1999 Steen (7) analizzò 214 donne con SSc, 167 donne con artrite reumatoide (AR) e 105 controlli sani e riscontrò un tasso di nulliparità maggiore (in maniera statisticamente significativa) nelle donne con malattie autoimmuni (21% nelle donne con SSc, 23% nelle donne con AR e 12% nei controlli sani, $p<0.05$). Questa differenza tuttavia spariva aggiustando per il numero di donne prive di partner stabile, sessualmente inattive o che avessero deciso di non avere figli. Eliminando questi bias, i tassi di infertilità e di ritardo superiore all'anno nel concepimento (rispettivamente il 2-5% e 12-15%) risultarono comparabili fra i tre gruppi.
Riguardo alla contraccezione, non sussistono controindicazioni specifiche per le donne con SSc. Gli estrogeni possono essere considerati, soprattutto nelle donne non fumatrici e con assenza di anticorpi anti-fosfolipidi. La spirale endouterina ed i contraccettivi di barriera possono esser utilizzati (5).
Per le donne in età fertile affette da malattie autoimmune l'utilizzo di ciclofosfamide è correlato ad un aumentato tasso di amenorrea, nulliparità ed infertilità; questi effetti collaterali sono dipendenti dal dosaggio cumulativo e dall'età della paziente, e possono esser attenuati con la somministrazione di ormone di rilascio delle gonadotropine (8).

EFFETTI DELLA SCLEROSI SISTEMICA SULLA GRAVIDANZA

Aborti e morti endouterine fetali
Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, con "aborto" si definisce qualsiasi tipo di perdita del feto entro le 22 settimane di gestazione, mentre con "morte endouterina fetale" la perdita nel periodo successivo. Va inoltre ricordata la distinzione fra aborto precoce (sino a 10 settimane di gestazione) e tardivo (oltre le 10 settimane); quest'ultimo è anche definito "morte fetale" nella letteratura sulle sindromi antifosfolipidi.
Nei decenni passati erano disponibili soltanto dati da studi retrospettivi. Giordano (9) riscontrò 50 aborti spontanei in 299 gravidanze di 80 pazienti SSc; Silman (10) riscontrò che il 29% delle pazienti sclerodermiche aveva avuto almeno un aborto prima dei 35 anni. Uno studio retrospettivo spagnolo (11), tuttavia, non ha evidenziato differenze statisticamente significative nel tasso di aborti fra le 75 gravidanze di 28 donne che successivamente hanno sviluppato SSc e le 61 gravidanze di donne sane.
Steen riscontrò in uno studio retrospettivo (7) che l'incidenza di aborti spontanei era sovrapponibile fra le donne sclerodermiche e la popolazione generale (9% vs 7.5%), mentre in uno studio prospettico ha osservato che la frequenza di aborti era significativamente maggiore nel gruppo con malattia ad

interessamento cutaneo diffuso e di lunga durata (42% vs 13% comprensivo di tutti gli altri gruppi). Lo studio IMPRESS (Italian Multicentric Study on Pregnancy in Systemic Sclerosis) ha prospetticamente seguito 109 gravidanze di 99 pazienti (13). Questa coorte è stata confrontata con una popolazione ostetrica generale (GOP) di 3939 parti. Fra le donne SSc, gli aborti precoci (<10 settimane) sono occorsi nel 4% dei casi, le morti endouterine fetali (dalla 10° settimana) nel 2% e gli aborti volontari/terapeutici in un ulteriore 4%; nella GOP gli aborti precoci e le morti endouterine fetali avevano incidenze simili (5% e 3%). Gli Autori hanno notato che le pregresse gravidanze – non considerate come condizioni ad alto rischio – hanno avuto evoluzioni peggiori; aborti precoci sono occorsi nel 25% dei casi, le morti endouterine fetali nel 5% (5).
Riassumendo, il rischio di perdite durante la gravidanza nelle donne SSc monitorate come gravidanza a rischio può essere sovrapponibile, per quanto il pattern SSc ad interessamento cutaneo diffuse presente da molti anni possa costituire un ulteriore fattore di rischio

Complicanze ostetriche
Chakravarty (14) ha utilizzato un database amministrativo delle dimissioni ospedaliere negli USA per uno studio di popolazione su 504 ricoveri in Maternità di donne SSc, ed ha riscontrato un rischio aumentato di disturbi ipertensivi fra cui la preeclampsia. Lo studio IMPRESS ha registrato 51 tagli cesarei su 98 parti (52%), una percentuale molto più alta rispetto alla GOP (31%): 20 tagli cesarei sono stati effettuati in emergenza (9 per ragioni ostetriche, 11 per sofferenza fetale) e 31 in elezione (di cui 14 basati sulla sola decisione materna, dovuta alla preoccupazione per la malattia di base nonostante non vi fossero peggioramenti in atto) (13).

Parto prematuro
Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità si definisce premature un parto che avviene prima di completare 37 settimane di gestazione. Nella GOP dei Paesi sviluppati l'incidenza di parti prematuri si attesta intorno al 5% (16). Steen ha riscontrato una maggior incidenza di prematurità nelle donne SSc (7, 12). Anche nello studio IMPRESS (13) i parti pretermine e gravemente pretermine (sotto le 34 settimane) erano più frequenti nelle pazienti SSc rispetto alla GOP (25% vs 12% e 10% vs 5% rispettivamente). Nell'analisi multivariata l'acido folico e gli anticorpi anti-Scl70 sembrano essere fattori protettivi (Odds Ratio 0.30 e 0.26 rispettivamente), mentre i corticosteroidi vengono associati a parto pretermine (OR 3.63)

Ritardo di crescita fetale e neonati piccoli per età gestazionale
Il ritardo di crescita fetale (FGR), noto anche come ritardo di crescita intrauterine (IUGR) è definito dal riscontro di una circonferenza addominale fetale al di sotto del 5° percentile in base all'età gestazionale. I neonati piccoli per l'età gestazionale (SGA) sono quelli il cui peso alla nascita è sotto il 10° percentile in base all'età gestazionale. Chakravarty (14) ha riscontrato un elevato rischio di FGR per le donne sclerodermiche (OR 3.74, 95% CI 1.51-9.28), ed anche lo studio IMPRESS (13) ha confermato che la FGR è maggiore nelle pazienti SSc rispetto alla GOP (6% vs 1%).
Questi riscontri potrebbero costituire un epifenomeno del danno vascolare alla placenta correlate alla SSc: le placente di gravidanze SSc hanno un peso normale per l'età gestazionale (5) ma studi istopatologici (17, 18) hanno evidenziato anormalità della decidua vascolare, displasia del mesenchima placentare ed ischemia cronica dei villi. Queste alterazioni sono simili a quelle presenti nei casi di ipertensione arteriosa gravidica, e sono associati con un outcome neonatlae infausto.

EFFETTI DELLA GRAVIDANZA SULLA SCLEROSI SISTEMICA

Benché i primi studi condotti su una casistica limitata di pazienti gravide con SSc avessero mostrato un outcome materno negativo a causa dell'insorgenza di crisi renali sclerodermiche, studi recenti di più ampie dimensioni quali l'IMPRESS e lo studio condotto da Steen (7, 12, 13) non hanno rilevato significative variazioni della severità della patologia durante la gravidanza.
Nello studio prospettico condotto da Steen (12) la malattia è rimasta stabile in circa il 61% delle pazienti, mentre il restante 40% delle donne studiate ha riferito in ugual misura un peggioramento od un miglioramento. La sopravvivenza a 10 anni delle gravide con SSc è sovrapponibile alle pazienti che non hanno avuto figli.

Crisi renale sclerodermica
Studi recenti di gravidanze in corso di SSc hanno riscontrato un'incidenza di crisi renale scleroder-

mica (SRC) inferiore a quella riportata in letteratura. Nello studio prospettico condotto da Steen (12) su 91 gravidanze si sono registrati2 nuovi casi, mentre nello studio IMPRESS (13), che ha valutato il decorso di 109 gravidanze, non vi sono state SRC, ma una paziente di 30 anni con una durata di malattia di 6 anni ed una positività per gli anti Scl-70 ha sviluppato una crisi renale un mese dopo il parto avvenuto alla 37ª settimana di gestazione.
Ad oggi la SRC rimane la più grave complicanza di SSc durante la gravidanza e può essere confusa con la preeclampsia a causa del riscontro comune di ipertensione arteriosa e proteinuria.
Alcuni test possono essere utili nella diagnostica differenziale: l'elevazione dell'acido urico e delle transaminasi è più comune nella preeclampsia, mentre il rapido peggioramento della funzionalità renale, l'anemia emolitica microangiopatica e l'elevazione della renina plasmatica (secondaria all' causa dell'ischemia renocortical) sono tipici della SRC (5).
Recentemente sono stati proposti nuovi biomarcatori volti ad individuare la preeclampsia in fase precoce, quali il rapporto tra il fms-like tyrosine kinase-1 solubile (sFlT-1) ed il fattore di crescita placentale (PIGF), ma la loro specificità deve essere valutata nelle pazienti con SSc (19).
La terapia per la SRC si basa sulla somministrazione di ACE inibitori (5); in caso di crisi renale essi devono essere utilizzati, nonostante il correlato rischio teratogeno. Non vi è evidenza che l'interruzione della gravidanza possa risolvere la crisi renale (5).

Ipertensione arteriosa polmonare (PAH)
PAH interessa circa il 10% delle pazienti con SSc e generalmente si verifica in pazienti anti-centromero positive e con una patologia long standing (20). La PAH è una condizione estremamente severa durante la gravidanza a causa della fisiologica riduzione delle resistenze vascolari finalizzata a permettere un aumentato output cardiaco e risulta quindi associata a potenziali complicanze emodinamiche, soprattutto nel post partum. Il tasso di mortalità materno in corso di PAH è ad oggi pari al 17-50% (21), nella maggior parte dei casi causata da uno shock cardiovascolare durante il parto o nelle successive due settimane. Uno studio multicentrico prospettico (22) ha mostrato che il rischio rimane elevato anche ad oggi pertanto la gravidanza dovrebbe essere scoraggiata nelle pazienti con PAH.

Interessamento cardiopolmonare
Gravide SSc con interessamento cardiopolmonare non sembrano avere outcome peggiori rispetto a pazienti gravide con status cardiovascolari simili. Escludendo un peggioramento soggettivo della dispnea, comune anche nella popolazione ostetrica generale a causa dell'aumentato consumo basale di ossigeno e della ventilazione polmonare, non vi sono evidenze di peggioramento della fibrosi polmonare.

Interessamento cutaneo e muscoloscheletrico
Molte pazienti riferiscono un miglioramento del fenomeno di Raynaud e delle ulcere digitali durante il secondo ed il terzo trimestre di gravidanza ed un successivo peggioramento nel post partuum (rispettivamente riportati nel 32% e 22% delle pazienti arruolate nello studio IMPRESS) (13). Una possibile spiegazione di queste variazioni temporanee potrebbe essere l'aumento della circolazione periferica secondaria alla riduzione delle resistenze vascolari periferiche, tipica dei cambiamenti emodinamici correlati alla gravidanza.
Siccome i disturbi muscoloscheletrici (ad esempio crampi, artralgie e dolore lombare) sono tipici in tutte le donne gravide, è difficile valutare se la variazione dell'incidenza di tali disturbi correli con la malattia.

Interessamento gastrointestinale
Le pazienti con SSc riferiscono sintomi comunemente riscontrati in corso di gravidanza quali stipsi e reflusso gastroesofageo; quest'ultimo tende ad essere particolarmente evidente nel secondo terzo trimestre a causa della fisiologica inibizione del tono muscolare esofageo inferiore

Insorgenza di sclerosi sistemica durante la gravidanza
Ci sono solo rari case reports che descrivono l'insorgenza di malattia ex-novo durante la gravidanza.

Gestione della gravidanza
Counselling e gestione multidisciplinare (reumatologico, ostetrico e neonatologico) sono obbligatori.

Counselling
Le pazienti con un interessamento cutaneo diffuso, una durata di malattia inferiore ai 4 anni e la positività per gli Anti Scl70 o anti RNA polimerasi III hanno un rischio maggiore di patologia aggressiva

rispetto ai pazienti con un patologia long standing o con la positività per gli anti centromero.
Donne con un interessamento cutaneo diffuso e con una malattia di breve durata (inferiore ai 3-4 anni) potrebbero avere un rischio maggiore di progressione della malattia durante la gravidanza o nel post partum, cosicché la possibilità di posticipare la gravidanza dovrebbe essere considerata.
Ogni gravida SSc dovrebbe essere considerata ad alto rischio per prematurità fetale e dovrebbe essere monitorata da un team multidisciplinare (reumatologo, ginecologo, ostetrico e neonatologo). In particolar modo è raccomandato un regolare monitoraggio della pressione arteriosa materna, della crescita fetale e della velocimetria Doppler delle arterie uterine e/o ombelicali.
In caso di interessamento d'organo severo (ad es. ipertensione arteriosa polmonare, grave interstiziopatia polmonare, insufficienza renale o cardiomiopatia), la decisione di evitare o interrompere la gravidanza dovrebbe essere considerata. I pazienti con una precedente SRC in terapia con ACE- inibitori dovrebbero evitare la gravidanza.

Farmaci
Recentemente l'EULAR (European League Against Rheumatism) ha realizzato un consensus sull'uso di farmaci durante la gravidanza e l'allattamento (23). I farmaci con potenziale teratogeno quali micofenolato, metothrexate o bosentan devono essere interrotti, preferibilmente almeno 3 mesi prima del concepimento; le donne in terapia con Bosentan devono inoltre considerare la sua possibile interferenza con l'anticoncezionale orale. Anche il Macitentan ha mostrato un potenziale teratogeno, per cui le pazienti con PAH dovrebbero evitare la gravidanza.
Nonostante il loro potenziale teratogeno gli ACE inibitori devono essere usati in corso di crisi renale sclerodermica. I calcio-inibitori possono essere usati con cautela, ma generalmente non sono necessari grazie al fisiologico miglioramento della circolazione periferica durante la gravidanza. Gli inibitori di pompa protonica e gli H1 antagonisti sono sicuri e possono essere usati per l'interessamento gastrointestinale.
L'acido acetilsalicilico a basso dosaggio è consentito e si ritiene possa ridurre il rischio di preeclampsia (24). Gli steroidi sono associati ad un maggior rischio di prematurità e dovrebbero essere evitati se possibile; se utilizzati risulta preferibile l'uso di bassi dosaggi (5). La supplementazione con acido folico deve essere iniziata prima del concepimento per ridurre il rischio di difetti del tubo neurale (25).

Parto ed analgesia
L'interessamento cutaneo diffuso e le conseguenti contratture tissutali possono ostacolare il parto L'intubazione può essere difficile a causa della microstomia, mentre la dismotitilità esofagea e l'incontinenza sfinteriale possono portare all'aspirazione.
Bisogna porre particolare attenzione al riscaldamento degli ambienti e della superficie corporea.
L'anestesia regionale, soprattutto il blocco epidurale, è raccomandata poiché favorisce una vasodilatazione periferica ed aumenta la vascolarizzazione cutanea delle estremità; è indicato inoltre l'utilizzo di basse dosi di anestetico in quanto i pazienti con SSc mostrano generalmente un prolungato blocco motorio e sensitivo dopo il parto (26).

Follow up nel post partum
Dopo il parto è importante monitorare un'eventuale riacutizzazione della patologia, in particolar modo un peggioramento delle lesioni cutanee. Uno stretto follow up è particolarmente raccomandato nelle pazienti con una patologia di recente insorgenza, soprattutto in caso di positività per gli anti topoisomerasi.

BIBLIOGRAFIA

1. Bhadauria S, Moser DK, Clements PJ, et al. Genital tract abnormalities and female sexual function impairment in systemic sclerosis. Am J Obstet Gynecol. 1995; 172: 580-7.
2. Sampaio-Barros PD, Samara AM, Marques Neto JF. Gynaecologic history in Systemic sclerosis. Clin Rheumat. 2000; 19: 184-7.
3. Kwakkenbos L, Delisle VC, Fox RS, et al. Psicosocial aspects of Sclerodema Rheum Dis Clin N Am. 2015; 41: 519-28.
4. Impens AJ, Rothman J, Schiopu E, et al. Sexual activity and functioning in female scleroderma patients. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27: 38-43.
5. Brucato A, Di Blasi Lo Cuccio C, Steen VD. Pregnancy, gynaecological problems. In: Hachulla E, Cziriak L. Textbook on Systemic Sclerosis. London: BMJ Publishing group Ldt 2013; 345-58.
6. Englert H, Brennan P, McNeil D, et al. Reproductive function prior to disease onset in women with scleroderma. J Rheumatol. 1992; 19: 1575-9.
7. Steen VD, Medsger TA. Fertility and pregnancy outcome in women with Systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1999; 42: 763-8.

8. Harward L, Mitchell K, Pieper C, et al. The impact of cyclophosphamide on menstruation and pregnancy in women with rheumatologic disease. Lupus. 2013; 22: 81-6.
9. Giordano M, Valentini G, Lupoli S, et al. Pregnancy and systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 1985; 28: 237-8.
10. Silman AJ, Black C. Increased incidence of spontaneous abortion and infertility in women with scleroderma before disease onset: a controlled study. Ann Rheum Dis. 1988; 47: 441-4.
11. Jiménez FX, Simeón CP, Fonollosa V, et al. Scleroderma and pregnancy: obstetrical complications and the impact of pregnancy on the course of the disease. Med Clin (Barc). 1999; 113: 761-4.
12. Steen VD. Pregnancy in women with systemic sclerosis. Obstet Gynecol. 1999; 94: 15-20.
13. Taraborelli M, Ramoni V, Brucato A, et al. Successful pregnancies but a higher risk of preterm births in systemic sclerosis: an Italian multicentric study. Arthritis Rheum 2012; 64: 1970-7.
14. Chakravarty EF, Khanna D, Chung L. Pregnancy outcomes in systemic sclerosis, primary pulmonary hypertension, and sickle cell disease. Obstet Gynecol. 2008; 111: 927-34.
15. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. Lancet. 2012; 379: 2162-72.
16. Doss BJ, Jacques SM, Mayes MD, et al. Maternal scleroderma: placental findings and perinatal outcome. Hum Pathol. 1998; 29: 1524-30.
17. Ibba-Manneschi L, Manetti M, Milia AF, et al. Severe fibrotic changes and altered expression of angiogenic factors in maternal scleroderma: placental findings. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 458-61.
18. Zeisler H, Llurba E, Chantraine F, et al. Predictive value of the sFlt-1: PlGF Ratio in women with suspected preeclampsia. N Engl J Med. 2016; 374: 13-22.
19. Lefèvre G, Dauchet L, Hachulla E, et al. Survival and prognostic factors in systemic sclerosis–associated pulmonary hypertension: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Rheum. 2013; 65: 2412-23.
20. Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. J Am Coll Cardiol. 1998; 31: 1650-7.
21. Jaïs X, Olsson KM, Barbera JA, et al. Pregnancy outcomes in pulmonary arterial hypertension in the modern management era. Eur Respir J. 2012; 40: 881-5.
22. 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.
23. Rolnik DJ, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. New Engl J Med. 2017; 377: 613-22.
24. Bibbins – Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Folic acid supplementation for the prevention of neural tube defects: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA. 2017; 317: 183-9.
25. Younker D, Harrison B. Scleroderma and pregnancy. Anaesthetic considerations. Brit J Anaesth. 1985; 57: 1136-9.

IPERTENSIONE POLMONARE NELLA SSc, DAL VASO ALL'INTERSTIZIO

V. CODULLO

Fondazione IRCCS Policlinico San MAtteo, Pavia

L'ipertensione polmonare (IP) è una tragica complicanza della Sclerosi Sistemica (SSc) rappresentandone la seconda più importante causa di mortalità (1).

L'IP è una condizione emodinamica che è definita come l'aumento a riposo della pressione media in arteria polmonare (PAPm) a valori uguali o superiori a 25 mmHg misurata al cateterismo cardiaco destro (CCdx) (2). L'esecuzione del CCdx permette anche di distinguere diverse forme di IP:

a) precapillare, se la pressione di incuneamento arteriolare capillare (PCP o PWAP) è inferiore o uguale a 15 mmHg;
b) postcapillare se superiore a 15 mmHg;
c) combinata pre e post capillare (Cpc) se la PAWP è superiore a 15 mmHg ma il gradiente di pressione diastolico (PAPd - PAWP) è uguale o superiore a 7 mmHg e le resistenze vascolari polmonari (RVP) sono superiori a 3 WU(2).

Le forme di IP precapillare sono molteplici e distinte in base a ulteriori criteri emodinamici e clinici: la forma arteriosa polmonare (IAP) riconosce come ulteriore criterio la presenza di RVP superiori a 3 Wood Units (WU) (gruppo 1). Altre forme di IP precapillare sono l'IP associata a malattia interstiziale polmonare (ILD-IP) (gruppo 3) e l'ipertensione polmonare cronica post-tromboembolica (CTEPH) (gruppo 4). L'emangiomatosi capillare o malattia veno-occlusiva (PVOD) è una forma rara di ipertrofia e congestione venulare che può risultare in una forma di IP precapillare a volte difficilmente distinguibile dalla forma di IAP (gruppo 1'). L'IP post-capillare è essenzialmente una forma di complicanza da malattia del cuore sinistro, sia in nei casi di disfunzione diastolica che di valvulopatia mitralica severa (gruppo 2) (2).

La SSc è una complessa connettivite dalle eterogenee manifestazioni e la sua eterogeneità si riflette anche nella complicanza vascolare polmonare, sviluppando complicanze di gruppo 1, 2, 3 o 4. Nei pazienti SSc è anche meno raro che nella popolazione generale l'occorrenza delle forme veno-occlusive (3)"DOI":"10.1093/rheumatology/kex351","ISSN":"1462-0332","note":"PMID: 29029203","journalAbbreviation":"Rheumatology (Oxford. Un'analisi multicentrica europea ha analizzato le diverse tipologie di IP in coorti longitudinali di SSc: la prevalenza di IP è del 7% quando confermata al CCDx. Il 5% dei pazienti ha una IP precapillare, di cui la maggior parte (il 65%) è una IAP mentre il resto è rappresentato da ILD-IP(4). In Italia la prevalenza puntuale della IP precapillare è del 5.2%, in particolare 3.7% per la forma arteriosa polmonare (IAP) e 1.4% per la forma associata a malattia interstiziale polmonare (ILD-IP). La IP post-capillare ha una prevalenza dell'1.3% (5). Nella pratica clinica, classificare un paziente con SSc e IP non è sempre semplice considerata la possibilità di overlap tra le differenti condizioni che determinano l'aumento della PAP nel singolo paziente. Nel caso della IP precapillare i pazienti possono presentare una fibrosi polmonare di grado lieve, moderato o esteso con gradi differenti di compromissione emodinamica, non sempre in relazione lineare con la clinica del paziente. In alcuni casi è molto difficile stabilire il contributo differente della compromissione parenchimale rispetto a quella primitiva vascolare anche in possesso di tutti i dati emodinamici e funzionali respiratori del paziente. Oltre che un problema classificativo, questo overlap di condizioni si riflette anche nella possibilità del clinico di scegliere strategie terapeutiche differenti e quindi nel determinare la prognosi stessa del paziente nel breve termine. È ormai chiaro che l'utilizzo delle numerose molecole a disposizione per la terapia dell'IAP (inibitori recettoriali dell'endotelina, vasodilatatori della via dell'ossido nitrico (NO) o analoghi delle prostacicline o agonisti recettoriali

delle stesse) può risultare deleterio in pazienti con prevalente malattia parenchimatosa polmonare. Ancora maggiore e clinicamente significativo può esserne l'impiego in presenza della rara condizione veno-occlusiva, che risulta la determinante causa di morte da aneddotici case report e case-series retrospettive. È dovere del clinico sospettare e riconoscere queste forme, nelle quali evitare i farmaci specifici per la IAP e invece non esitare all'early referral per il trapianto polmonare (6)centrilobular ground-glass opacities [46.2% versus 10.7%], and septal lines [88.5% versus 7.1%]. Una recente analisi cluster di due coorti prospettiche (una europea ed una statunitense) ha messo in evidenza 4 cluster di presentazione della IP precapillare, escludendo però il quadro post-tromboembolico (7). Nell'analisi delle caratteristiche dei pazienti emergono infatti 4 diversi fenotipi di pazienti: il C1 è costituito da pazienti con IP precapillare senza ILD, o con ILD limitata (<20% secondo la classificazione di Goh et al. (8)the optimal prognostic use of baseline pulmonary function tests (PFTs, con volumi polmonari normali ma bassa DLCO (45.3±12.6%). Nel C2, il cluster di pazienti in media più giovani (57±11 aa vs >60 aa per gli altri gruppi), i pazienti hanno un'IP precapillare con elevate RVP (6.4±3.2 WU). I volumi polmonari sono ridotti (FVC a 60.7±16.0% del predetto), la DLCO bassa (39.0±15.8%) e nel gruppo c'è la maggioranza dei pazienti con anti-topoisomerasi I e con subset di malattia cutanea diffusa.
Il Cluster C3 ha I peggiori parametri emodinamici (IP precapillare severa), un basso indice cardiaco e la presenza di un'ILD limitata o assente. Questo è il gruppo con la DLCO più ridotta (36.9±11.8%), un'elevata percentuale di anticorpi anticentromero, basse percentuali di donne e di pazienti con il subset diffuso della malattia. Nell'ultimo cluster, C4, l'IP precapillare è meno severa, l'ILD è assente o limitata e anche la DLCO è normale o ai limiti inferiori della norma (75.5±15.8%). Anche in questo gruppo la percentuale di pazienti anti-topoisomerasi I positivi è elevata come quella del gruppo diffuso. Oltre al significato patologico, la distinzione in cluster è anche in grado di identificare una differente sopravvivenza (e prognosi). Il cluster C2 presenta significativamente la peggiore sopravvivenza rispetto al C1 mentre non ci sono significative differenze tra il C1 ed il C4. Da questa analisi emerge quindi un significativo impatto della presenza di una severa interstiziopatia sulla prognosi dell'IP precapillare mentre al contrario un'interstiziopatia limitata non influenza la prognosi e permette di classificare i pazienti assieme a coloro che non presentano alterazioni interstiziali per i quali è l'emodinamica a determinare la prognosi.
L'IP nella SSc è una complicanza riconosciuta, anche grazie ad uno screening efficace (9)a leading cause of death in systemic sclerosis (SSc, ma complessa nella gestione: i pazienti sclerodermici con IAP hanno una prognosi più infausta rispetto alle forme idiopatiche (10)interstitial lung disease (group 3; PH due to lung disease or chronic hypoxia. La peggiore risposta alla terapia specifica per l'IAP dei pazienti sclerodermici non è solo legata al coinvolgimento sistemico della malattia ed alla fragilità dei pazienti sclerodermici ma anche all'intricazione di complicanze misconosciute e non. La sfida per il clinico che si occupa di SSc e IP è quella di classificare prima, di diagnosticare precocemente le forme a prognosi peggiore e maggiormente progressiva e di identificare la strategia terapeutica più adatta al paziente tra le opzioni che si rendono disponibili in misura sempre maggiore grazie all'attenzione dedicata a questa complicanza.

BIBLIOGRAFIA

1. Elhai M, Meune C, Boubaya M, Avouac J, Hachulla E, Balbir-Gurman A, et al. Mapping and predicting mortality from systemic sclerosis. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1897-905.
2. Galiè N, Humbert M, Vachiery J-L, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Respir J. 2015; 46: 903-75.
3. Connolly MJ, Abdullah S, Ridout DA, Schreiber BE, Haddock JA, Coghlan JG. Prognostic significance of computed tomography criteria for pulmonary veno-occlusive disease in systemic sclerosis-pulmonary arterial hypertension. Rheumatol Oxf Engl. 2017; 56: 2197-203.
4. Avouac J, Airo P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of Pulmonary Hypertension in Systemic Sclerosis in European Caucasians and Metaanalysis of 5 Studies. J Rheumatol. 2010; 37: 2290-8.
5. Iudici M, Codullo V, Giuggioli D, Riccieri V, Cuomo G, Breda S, et al. Pulmonary hypertension in systemic

sclerosis: prevalence, incidence and predictive factors in a large multicentric Italian cohort. Clin Exp Rheumatol. 2013; 31 (2 Suppl. 76): 31-6.
6. Günther S, Jaïs X, Maitre S, Bérezné A, Dorfmüller P, Seferian A, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2012; 64: 2995-3005.
7. Launay D, Montani D, Hassoun PM, Cottin V, Pavec JL, Clerson P, et al. Clinical phenotypes and survival of pre-capillary pulmonary hypertension in systemic sclerosis. Plos One. 2018; 13: e0197112.
8. Goh NSL, Desai SR, Veeraraghavan S, Hansell DM, Copley SJ, Maher TM, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. Am J Respir Crit Care Med. 2008; 177: 1248-54.
9. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1340-9.
10. Launay D, Sobanski V, Hachulla E, Humbert M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: different phenotypes. Eur Respir Rev Off J Eur Respir Soc. 2017; 26.

PHOSPHORYLATED SIGNAL TRANSDUCER AND ACTIVATOR OF TRANSCRIPTION 3 (PSTAT3) IN PERIPHERAL BLOOD MONONUCLEAR CELLS OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

L. URSO[1], F. CACCIAPAGLIA[1], S. PERNIOLA[1,2], E. PRAINO[1], F. MONTINI[1], R. BIZZOCA[1], D. NATUZZI[1], N. LACARPIA[1], F. IANNONE[1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organs Transplantation (DETO) University of Bari;
[2]Department of Medicine; University of Verona

Background/Purpose. Signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) is a transcription factor regulated by phosphorylation of key tyrosine residues that regulates pivotal cell processes such as growth and proliferation, apoptosis, and immune responses (1). STAT3 pathway has been evaluated in different inflammatory rheumatic diseases, and findings from ex vivo and animal experimental model proposed the STAT3 pathway as a novel core mediator of fibrosis in systemic sclerosis (SSc) (2). We evaluated the phosphorylated (p) STAT3 in peripheral blood mononuclear cells (PBMCs) from SSc patients.

Methods. Intracellular expression of phosphorylated and thus activated STAT3 was analysed in 35 SSc patients (female 30; 82% - median disease duration 96 months; 95% - CI 87-172), diagnosed according to the 2013 ACR/EULAR classification criteria, and 10 healthy matched subjects (HS) by FACS analysis and Western Blot. The level of STAT3 gene was studied by qPCR. pSTAT3 was correlated to demographic, clinical, laboratory and instrumental findings of SSc patients.

Results. pSTAT3 was found significantly higher in SSc patients compared to HS (3-folds higher; P=0.007) (Fig. 1), and specifically with higher expression in CD14+ cells, while no difference in the expression of STAT3 levels was found. Patients with disease duration longer than 2 years showed higher pSTAT3 (P=0.01) and a direct correlation was found between months from diagnosis and pSTAT3 (r 0.38; P=0.01). We observed an inverse correlation between pSTAT3 and the modified Rodnan Skin Score (mRSS) (r-0.37; P=0.02). Sig-

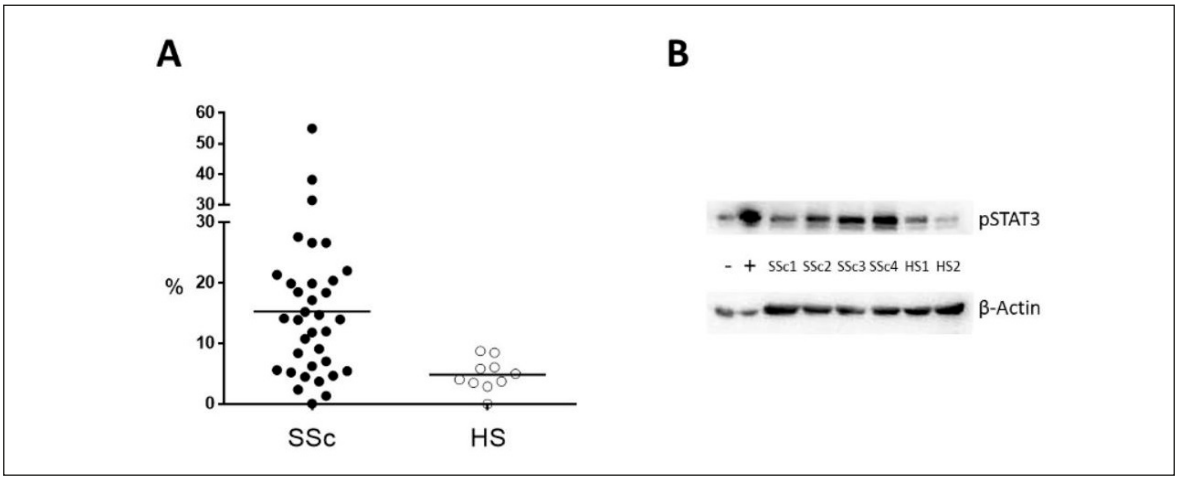


Figure 1 - A) Percentage of cells expressing pSTST3 by FACS analysis; B) Wester Blot for pSTST3 in systemic sclerosis (SSc) patients and healthy subjects (HS).

nificantly lower pSTAT3 activity was detected in patients with interstitial lung disease (ILD) compared to patients without ILD (P=0.006). Furthermore, we observed an inverse significant correlation between pSTAT3 and body mass index (BMI) (r-0.34; P=0.02). No correlations with markers of inflammation and specific autoantibodies were detected. Moreover, no differences in diffuse vs limited cutaneous subsets of the disease, pulmonary hypertension, or gastrointestinal involvement, steroid or immunosuppressive cumulative dose or ongoing treatment were found.

Conclusion. We have preliminary demonstrated higher pSTAT3 in SSc PBMCs with a specific expression in CD14+ cells without any modification of STAT3 expression. Patients with longer disease duration, lower mRSS and BMI, and no ILD presented an increased pSTAT3 activation. The changes in metabolic pathways related to disease duration may explain our findings [3]. Further studies could explain our intriguing results.

REFERENCES

1. Yu H, et al. Revisiting STAT3 signalling in cancer: new and unexpected biological functions. Nat Rev Cancer. 2014; 14: 736-46.
2. Chakraborty D, et al. STAT3 As an Important Integrator of Pro-brotic Pathways in Systemic Sclerosis [abstract]. Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (Suppl. 10).
3. Maniscalco JW, Rinaman L. Systemic leptin dose-dependently increases STAT3 phosphorylation within hypothalamic and hindbrain nuclei. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2014; 306: R576-85.

Keywords: *pSTAT3, Systemic Sclerosis, Inflammatory pathway.*

LE NEOPLASIE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: UNO STUDIO MONOCENTRICO

K. STEFANANTONI, N. DI TOMMASO, N. IANNACE, C. ANGELELLI, E. MARAFIOTI, G. PELLEGRINO, M. VASILE, G. VALESINI, V. RICCIERI

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

Scopo dello Studio. Nella Sclerosi Sistemica (ScS) è stato riscontrato un aumentato rischio di neoplasie (1.5-5 volte). Tra i fattori di rischio riconosciuti ci sono la forma diffusa, l'età avanzata e la familiarità (1). Più recentemente, la positività per anticorpi anti-RNA Polimerasi III (aRNAP3) ha assunto una notevole importanza quale fattore di rischio di neoplasia (2). Lo scopo di questo studio è stato valutare la frequenza delle neoplasie e delle condizioni precancerose nonché i principali fattori di rischio nella nostra coorte di pazienti affetti da ScS.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 312 pazienti consecutivi (288/92% femmine e 24/8% maschi; età media 62,3 anni; durata media di malattia 108 mesi) afferenti presso il nostro dipartimento, affetti da ScS secondo i criteri ACR/EULAR del 2013 (3). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica, strumentale e laboratoristica. A 93 pazienti, negativi per anticorpi anti-topoisomerasi I (aScl70) e per anticorpi anti-centromero (ACA), sono stati ricercati gli aRNAP3 con metodo ELISA (QUANTA Lite TM RNA Pol III).

Risultati. 229 pazienti (73.4%) avevano forma limitata e 83 (26.6%) forma diffusa di malattia. 88 (28.2%) risultavano positivi per aScl70, 112 (35.9%) per ACA e 17 (5.4%) per aRNAP3. Per quanto riguarda le neoplasie, 44 (14%) presentavano familiarità, mentre 105 (33.65%) avevano una storia di neoplasie e/o condizioni precancerose. Di queste 44 (41.9%) erano maligne, 50 (47.6%) benigne ed 11 (10.5%) casi riguardavano condizioni precancerose. Le neoplasie più frequenti erano carcinomi della mammella (14 casi/14.9%), della tiroide (7 casi/7.4%), del polmone e del rene (3 casi/3.1%), melanomi (5 casi/5.3%). La condizione precancerosa più frequente era l'esofago di Barrett (7 casi/63.3%). Valutando il profilo anticorpale, 5 (4.8%) pazienti presentavano positività per anti-RNAP3 e, restringendo il campo alle neoplasie maligne, solo 2 (1.9%) pazienti presentavano questo tipo di anticorpo, associato a carcinoma della mammella in entrambi i casi. In 30 casi (28.6%) queste condizioni neoplastiche/precancerose erano insorte nel periodo vicino (±36 mesi) alla diagnosi di ScS e solo 3 di essi erano positivi per anti-RNAP3. Solo la familiarità è risultata significativamente associata allo sviluppo di neoplasie (p=0,003).

Conclusioni. Il nostro studio valuta non solo le neoplasie maligne, ma anche quelle benigne e le condizioni precancerose ed identifica la familiarità come unico fattore di rischio significativo. Nella nostra coorte sembrerebbe non esserci una relazione tra presenza di anticorpi anti-RNAP3 e sviluppo di neoplasie, neanche stratificando per il tipo di neoplasia. Tuttavia alla luce delle recenti evidenze di doppia positività anticorpale, per confermare il nostro dato, l'anti-RNAP3 andrebbe ricercato anche nei soggetti aScl70 o ACA positivi.

BIBLIOGRAFIA

1. Szekanecz E, et al. Autoimmun Rev. 2012; 11: 852.
2. Shaha AA, et al. J Scleroderma Relat Disord. 2017; 2: 153.
3. Van den Hoogen F, et al. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1747-55.

Keywords: *Sclerosi Sistemica, Neoplasie, anti-RNA polimerasi III.*

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: S. D'Angelo (Potenza),
E. Lubrano di Scorpaniello (Campobasso)

- Malattia psoriasica: aspetti genetici
  Relatore: *C. Salvarani* (Modena - Reggio Emilia)

- Malattia psoriasica: aspetti metabolici
  Relatore: *R. Scarpa* (Napoli)

- Diagnosi difficili: SpA mimickers
  Relatore: *A. Marchesoni* (Milano)

- Monoterapia vs comboterapia
  Relatore: *A. Cauli* (Cagliari)

MALATTIA PSORIASICA: ASPETTI GENETICI

C. SALVARANI

Reggio Emilia

Non pervenuto.

MALATTIA PSORIASICA: ASPETTI METABOLICI

R. SCARPA, F. CASO, R. PELUSO, M. TASSO, F. FOGLIA, C. BENIGNO, G. TRAMONTANO, N. SCOTTI, R. DI TARANTO, A. DEL PUENTE, L. COSTA

U.O.C. e Cattedra di Reumatologia, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

L'Artrite Psoriasica (AP) è una condizione infiammatoria cronica, associata a psoriasi, che colpisce articolazioni periferiche, rachide ed entesi (1)
La recente introduzione del concetto di malattia psoriasica ha descritto meglio una condizione sistemica in cui il quadro infiammatorio articolare e cutaneo può associarsi al coinvolgimento del sistema cardiovascolare. In particolare, recenti studi hanno dimostrato un'aumentata prevalenza di sindrome metabolica (SM) nei pazienti con AP (1).
La SM rappresenta un insieme di fattori di rischio cardiovascolare (CV), rappresentati da obesità centrale, dislipidemia, intolleranza al glucosio ed ipertensione arteriosa, e viene oggi identificata come un importante predittore di malattia CV, ictus e diabete mellito (DM) di tipo 2 (2).
Nella patogenesi della SM, un ruolo importante è svolto dallo stato cronico di infiammazione e dal tessuto adiposo bianco (White Adipose Tissue: WAT). Il tessuto adiposo bianco rappresenta un organo di riserva energetica ed un organo endocrino multifunzionale in grado di secernere numerosi fattori proteici. Tra questi fattori, le adipochine sono responsabili della regolazione di vie coinvolte sia nell'infiammazione che nel metabolismo (3).
I recenti dati di letteratura evidenziano una più alta prevalenza di SM in pazienti affetti da AP non solo rispetto alla popolazione generale ma anche rispetto a pazienti con Artrite Reumatoide e Spondilite Anchilosante (4).
Diversi studi hanno valutato la prevalenza di SM nei pazienti con AP rispetto ad altre malattie reumatiche (5, 6). In particolare, Mok et al. hanno descritto una più alta prevalenza di SM in AP (38%) rispetto ad Artrite Reumatoide (20%) ed altre Spondiloartriti (11%) (4). Eder et al. hanno studiato la prevalenza di SM in pazienti con AP confrontandola alla prevalenza riscontrata in pazienti con psoriasi senza artrite, ed osservando un'aumentata frequenza di SM nel primo gruppo, tuttavia non statisticamente significativa (5). In un altro studio, è stata anche descritta una maggiore prevalenza di SM in pazienti con AP rispetto a pazienti con condizioni articolari non infiammatorie (6).
Un recente studio italiano che ha confermato un'alta prevalenza di SM in corso di con AP (27,5%) ha anche evidenziato una frequenza più elevata in AP con psoriasi clinicamente evidente rispetto ad AP sine psoriasi. (7)
Nell'ultimo decennio, diverse evidenze hanno definito l'AP come una malattia sistemica e la SM come una frequente manifestazione clinica di tale condizione, e non un solo epifenomeno, rappresentando un importante questione nella gestione dei pazienti con AP (1). Un'associazione inversa tra SM e la probabilità di ottenere la remissione in AP ha sostenuto l'interazione tra l'infiammazione sistemica e SM in AP (8).
La presenza di un modello complesso patogenetico in AP potrebbe essere l'elemento alla base dell'eterogenea combinazione di manifestazioni metaboliche, cutanee ed articolari possibili in questa patologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Scarpa R, et al. Psoriatic disease: clinical staging. J Rheumatol. 2015; (Suppl.) 93: 24-6.
2. Eckel RH, et al. The metabolic syndrome. Lancet. 2005; 365: 1415-28.
3. Hotamisligil GS Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006; 444: 860-7.
4. Mok CC, et al. Prevalence of atherosclerotic risk factors and the metabolic syndrome in patients with chronic inflammatory arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63: 195-202.
5. Eder L, et al. Serum adipokines in patients with psoriatic arthritis and psoriasis alone and their correlation with disease activity. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1956-61.

6. Haroon M, et al. Higher prevalence of metabolic syndrome in patients with psoriatic arthritis: a comparison with a control group of non inflammatory rheumatologic conditions. J Rheumatol. 2016; 43: 463-4.
7. Caso F, et al. Metabolic syndrome in psoriatic arthritis: the interplay with cutaneous involvement. Evidences from literature and a recent cross-sectional study. Clin Rheumatol. 2018; 37: 579-86.
8. Costa L, et al. Impact of 24-month treatment with etanercept, adalimumab, or methotrexate on metabolic syndrome components in a cohort of 210 psoriatic arthritis patients. Clin Rheumatol. 2014; 33: 833-9.

DIAGNOSI DIFFICILI: SpA MIMICKERS

A. MARCHESONI

U.O.C. Day Hospital di Reumatologia, ASST G. Pini-CTO, Milano

INTRODUZIONE

Il dolore a carico della colonna vertebrale ("back pain" nella letteratura anglosassone) è il sintomo cardine delle spondiloartriti assiali (axSpA). Le possibili cause del cosiddetto mal di schiena sono moltissime e il reumatologo deve essere in grado di individuare i pazienti che sono affetti da axSpA (in ambiente specialistico circa il 5% di coloro che vengono inviati per back pain). Nella maggior parte dei casi una corretta valutazione clinica consente di porre il sospetto diagnostico che verrà poi confermato dall'imaging del caso (1). Gli elementi clinici che aiutano in questo contesto sono le caratteristiche del dolore e la presenza di altre manifestazioni associate con le SpA. Quest'ultime sono costituite soprattutto dalla psoriasi (personale e famigliare), dalle malattie infiammatorie intestinali (personali o familiari), dalla familiarità per SpA, dall'uveite anteriore, dall'entesite, dall'artrite periferica, dalla dattilite e da precedenti infezioni intestinali o genito-urinarie. Altri elementi indicativi sono la positività dell'HLA-B27 (il cui valore diagnostico è però fortemente dipendente dalla probabilità pre-test di axSpA) e un aumento degli indici di flogosi. Infine l'esame obiettivo può avere un ruolo molto importante, sia nel rilevare alcune delle manifestazioni sopracitate, che nell'evidenziare alterazioni a carico dei vari segmenti del rachide. La probabilità che un paziente abbia un'axSpA è in funzione del numero delle suddette manifestazioni cliniche.

L'imaging delle articolazioni sacro-iliache e, eventualmente, della colonna vertebrale fornisce spesso la conferma diagnostica. Per queste articolazioni l'esame di scelta è, nella maggior parte dei casi, la risonanza magnetica nucleare (RMN), che consente di evidenziare sia le alterazioni flogistiche che quelle strutturali (2).

Per il rachide la radiografia tradizionale è ancora lo strumento migliore per la ricerca dei sindesmofiti, mentre la RMN lo è per le lesioni flogistiche. L'imaging è ovviamente molto importante per la conferma diagnostica, ma presenta alcune limitazioni che devono essere tenuta in considerazione. La più importante è che non tutto ciò che è appare come edema alla RMN è indicativo di axSpA. L'edema è, infatti, una reazione aspecifica dell'osso è può riconoscere cause flogistiche, neoplastiche o meccaniche (3).

Anche i danni strutturali possono essere dovuti a varie condizioni e, quindi, è necessario porre molta attenzione nella loro valutazione. Nella maggior parte dei casi l'insieme delle manifestazioni cliniche e radiografiche consente una diagnosi corretta, ma alcune malattie possono essere molto simili e rappresentare dei veri e propri "mimickers" di axSpA. Tra queste le più importanti sono la iperostosi scheletrica diffusa idiopatica (DISH), le iperostosi scheletriche secondarie, la sindrome delle faccette, l'osteite condensante dell'ileo, le discopatie con osteopatia del corpo vertebrale tipo MODIC e le fratture da stress dell'osso sacro (4).

Iperostosi scheletrica diffusa idiopatica (DISH)

La DISH è una malattia frequente (prevalenza dopo i 50 anni fino al 40%) che comporta calcificazione ed ossificazione del ligamento longitudinale anteriore e di ligamenti, tendini, entesi e fasce sia livello assiale che periferico. Si manifesta quasi sempre dopo i 45 anni, ma sono noti casi in età giovanile su base famigliare, in genere combinati con condrocalcinosi (5). Spesso si associa a diabete, ipertensione, obesità, iperuricemia, ipercolesterolemia e, in generale, a sindrome metabolica. Nella maggior parte dei casi è asintomatica o comporta solo una live limitazione funzionale del rachide. Talvolta si manifesta con back pain di carattere flogistico, rigidità della colonna vertebrale, dolori in varie entesi periferiche e dolori con rigidità delle grosse articolazioni, ossia un quadro clinico molto simile a quello dell'axsSpA. Con l'imaging si evidenzia la calcificazione del ligamen-

to longitudinale anteriore e, spesso, calcificazioni in varie entesi periferiche. La calcificazione del ligamento longitudinale anteriore comporta la formazione di grossolani osteofiti fluenti, soprattutto a carico del lato destro della colonna. Le sacroiliache sono, nella maggior parte dei casi, indenni, ma, talvolta, l'ossificazione dei ligamenti della parte anteriore di queste articolazioni comporta la scomparsa della rima articolare alla radiografia standard. La diagnosi differenziale con l'axSpA si basa sulla morfologia dei sindesmofiti, che tendono ad essere sottili e più verticali, sull'assenza della sacroileite, sull'eventuale aumento degli indici d'infiammazione e presenza dell'HLA-B27 oltre, ovviamente, che sull'età del paziente. Tuttavia si possono avere casi in cui la distinzione tra le due malattie è difficile. La RMN può aiutare se sono presenti nelle sacroiliache o al livello vertebrale delle alterazioni flogistiche (edema osseo) o strutturali (erosioni) suggestive di axSpA. Deve essere enfatizzato che la sola presenza di piccole aree di edema non ha un valore diagnostico, essendo anche possibile nella DISH (6) o avere una genesi meccanica. La TC può anche essere di aiuto, perché fornisce immagini migliori sulla morfologia della neo-apposizione ossea e sulla struttura delle sacroiliache.
L'ossificazione del ligamento longitudinale posteriore, l'iperostosi precoce del collo e delle anche e l'ossificazione dei ligamenti cervicali con calcificazione periferiche sono patologie simili ala DISH che vanno riconosciute perché, pur nella loro rarità, si manifestano in giovane età e possono essere confuse con forme di axSpA.
Infine si possono avere iperostosi scheletriche secondarie (DISH-like) dovute a cause ben precise. Sono evenienze molto rare che si verificano in età giovanile. Queste forme sono: la fluorosi, la terapia a lungo termine con retinoidi, l'acromegalia, l'ocronosi, l'ipofosfatemia familiare legata al cromosoma X, altre ipofosfatemia genetiche, l'ipo ed il pseudo-ipoparatiroidismo, l'acondroplasia.

La sindrome delle faccette
Tale sindrome è dovuta ad artrosi delle articolazioni interapofisarie a livello vertebrale. Il dolore viene riferito dal paziente in sede lombare e/o sacrale e può avere caratteristiche sia meccaniche che flogistiche. Spesso è, infatti, presente un'infiammazione sia intra-articolare che para-articolare che è la principale responsabile della sintomatologia dolorosa. La RMN evidenzia un edema di tutta la zona e questo reperto, insieme alla sintomatologia, può comportare un sospetto diagnostico di axSpA. Gli elementi che consentono una diagnosi di sindrome delle faccette sono la dolorabilità elettiva, quasi puntiforme, nella sede interessata, evocabile con la palpazione, e il riscontro di importanti alterazioni artrosiche alla radiografia o, meglio, alla TC.
Una forma particolare di sindrome delle faccette è quella delle articolazioni sacroiliache accessorie. Tale articolazioni si trovano di solito al livello di S2 e sono state descritte in circa il 5% della popolazione, soprattutto nella letteratura radiologica (7). Possono andare incontro ad artrosi e quindi comportare la sintomatologia sopradescritta a livello sacroiliaco.

Osteite condensante dell'ileo (OCI)
L'OCI è una marcata sclerosi del tessuto osseo del versante ileale (talvolta anche sacrale) delle articolazioni sacroiliache. Si verifica soprattutto in donne che hanno partorito, ma si può avere anche in altri soggetti. Quando è sintomatica l'OCI comporta dolore lombare e/o in regione sacroiliaca con andamento ondulante e con caratteristiche sia flogistiche che meccaniche. Le varie tecniche di imaging evidenziano la tipica sclerosi a triangolo del versante ileale delle sacro-iliache. La RMN può mostrare delle piccole aree di edema. La tipicità delle alterazioni morfologiche è tale da consentire una diagnosi agevole. La principale causa di errore diagnostico è costituita dalla compilazione di referti non corretti da parte di radiologi con poco esperienza nel campo delle patologie scheletriche del bacino.

Discopatie con osteopatia del corpo vertebrale tipo MODIC
Le discopatie vertebrali sono una patologia degenerativa che nella stragrande maggioranza dei casi non pone problemi di diagnosi differenziale con l'axSpA. Talvolta le alterazioni dei corpi vertebrali riscontrabili con RMN possono generare il dubbio di trovarsi di fronte a delle lesioni di Romanus o di Andersson. Tali alterazioni sono state classificate come Modic I (edema), II (tessuto adiposo) e III (sclerosi). Soprattutto le prime due vengono talvolta confuse con alterazioni da discite flogistica. L'elemento decisivo è lo stato del disco, che nelle forme degenerative è disidratato e di spessore molto ridotto.

Fratture da stress dell'osso sacro
Queste fratture si possono verificare in osso sano sottoposto a carico meccanico prolungato (in genere di natura sportiva) o spontaneamente in osso patologico per osteoporosi o osteomalacia. Il dolore che origina da questa frattura è localizzato al sacro, ha prevalentemente caratteristiche meccaniche e può persistere per molti mesi. In giovani adulti il dubbio diagnostico con axSpA è facilmente comprensibile. La radiografia tradizionale è praticamente sempre negativa mentre la RMN mostra un importante edema della zona interessata. Un osservatore non esperto può confondere il reperto, soprattutto se bilaterale, con quello di una sacroileite, ma la presenza della linea di frattura consente una diagnosi precisa. Nei casi dubbi si può ricorrere alla CT.

Altre patologie
Tutte le situazioni che comportano dolore al rachide e/o in regione sacroiliaca ed edema alla RMN possono creare dubbi diagnostici con l'axSpA. In particolare vanno ricordate le neoplasie e le infezioni. Tra quest'ultime le spondilodisciti settiche possono, in fase iniziale, simulare la discite tipo Andersson. Pur nella sua relativa rarità, questa patologia va sempre tenuta presente in caso di spondilodiscite.

BIBLIOGRAFIA

1. Ez-Zaitouni Z, Landewé R, van Lunteren M, et al. Imaging of the sacroiliac joints is important for diagnosing early axial spondyloarthritis but not all-decisive. Rheumatology. 2018 Mar 20. doi: 10.1093/rheumatology/key035.
2. Bakker PA, van den Berg R, Hooge M, et al. Impact of replacing radiographic sacroiliitis by magnetic resonance imaging structural lesion on the classification of patients with axial spondyloarthritis. Rheumatology. 2018 Mar 23. doi: 10.1093/rheumatology/kex532.
3. Lukas C, Cyteval C, Dougados M, Weber U. MRI for diagnosis of axial spondyloarthritis; major advance with clinical limitations "Not everything that glisters is gold (standard)". RMD Open. 2018; 12; 4: e000586.
4. Slobodin G, Lidar M, Eshed I. Clinical and imaging mimickers of axial spondyloarthritis. Sem Arthritis Rheum. 2017; 47: 361-8.
5. Bruges-Armas J, Couto AR, Timms A, et al. Ectopic calcifications among families in the Azores: Clinical and radiologic manifestations in families with diffuse idiopathic skeletal hyeperostosis and chondrocalcinosis. Arthritis Rheum. 2006; 54: 1340-9.
6. LaTourte A, Charlon S, Etcheto A, et al. Imaging findings suggestive of axial spondyloarthritis in diffuse idiopathic skeletal hyperostosis. Arthritis Care Res. 2018; 70: 145-52.
7. Klang E, Lidar M, Lidar Z, Aharoni D, Eshed I. Prevalence and awareness of sacroiliac joint alterations on lumbar spine CT in low back pain patients younger than 40 years. Acta Radiol. 2017; 58: 449-55.

MONOTERAPIA VS COMBOTERAPIA

A. CAULI, I. CANGEMI, M. CONGIA, A. FLORIS, M. PIGA, A. MATHIEU

U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Sanità Pubblica, Università di Cagliari

Gli inibitori del TNF (TNFi) sono farmaci efficaci nel trattare i sintomi cutanei ed articolari dell'artrite psoriasica (APs) e, più in generale, delle spondiloartriti sieronegative (SpA) (1, 2). L'EULAR (European League Against Rheumatism) ed il GRAPPA (Group for Research and Assessment of Psoriasis and Psoriatic Arthritis) raccomandano la terapia con TNFi nei pazienti con un'inadeguata risposta ad almeno un DMARD (Disease modifying antirheumatic drug) o in quelli con una malattia a prevalente coinvolgimento assiale, dattilite e/o entesite. Il Metotrexate (MTX) è suggerito come terapia di prima linea nella APs, ma al momento né l'EULAR, tantomeno il GRAPPA ne raccomandano l'impiego (o di un qualsiasi altro DMARD) in combinazione con i TNFi, in considerazione dei pochi dati disponibili (3,4). Nonostante tutto, l'uso del MTX in combinazione con gli TNFi nella APs non è infrequente, meno nelle altre forme di SpA. Ci sono diverse ragioni:

– i reumatologi sono soliti usare il MTX insieme agli TNFi nell'artrite reumatoide (AR);
– la terapia di combinazione con il MTX si è dimostrata superiore in termini di efficacia rispetto alla monoterapia con farmaco biologico per il trattamento dell'AR, e questo approccio è raccomandato dall'EULAR (5);
– Il MTX è efficace anche sulla psoriasi ma la sua combinazione con gli TNFi è meno studiata rispetto all'AR (6).

In due studi clinici su campioni ristretti, la combinazione di etanercept e MTX ha mostrato una maggiore efficacia rispetto alla monoterapia per gli outcome cutanei in corso di psoriasi (7). Uno studio osservazionale ha suggerito che aggiungere il MTX possa migliorare l'efficacia del trattamento della psoriasi in un paziente in trattamento con adalimumab (8). D'altro canto, un altro studio osservazionale non ha trovato differenze nell'efficacia tra la monoterapia con infliximab e la combinazione con il MTX in corso di psoriasi (9). L'uso concomitante del MTX può ridurre il rischio di reazioni infusionali nei pazienti con psoriasi trattati con infliximab (10). L'aggiunta del MTX alla terapia con infliximab inverte lo status degli anticorpi anti-farmaco e permette di raggiungere una risposta clinica sostenuta in pazienti con positività per anticorpi anti-farmaco con psoriasi, secondo uno studio pilota (11). Il potenziale effetto del MTX sulla formazione degli anticorpi anti-farmaco, in particolare mAb-TNFi, potrebbe supportare l'uso concomitante del MTX in corso di APs. Lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco contro mAb-TNFi in pazienti con APs è associato a bassi livelli sierici di farmaco ed una ridotta risposta clinica (12) e l'uso concomitante del MTX ridurrebbe l'immunogenicità in maniera dose-dipendente nei pazienti con AR trattati con adalimumab (13). Il MTX inoltre ha ridotto l'immunogenicità dell'infliximab in uno studio con 94 pazienti con SpA (14). Di recente, l'uso concomitante del MTX si è dimostrato in grado di ridurre l'immunogenicità dell'adalimumab e dell'infliximab in una coorte di pazienti israeliani con APs (15).

Tre RCT hanno riportato outcome strutturali in pazienti con o senza MTX in terapia. Per adalimumab, non sembra esserci effetto da parte del MTX sulla progressione radiografica a 24 settimane, ma qualche differenza sembra manifestarsi a 48 (16). Nel trial GO-REVEAL, i pazienti che hanno assunto MTX al basale hanno dimostrato una minore progressione alla settimana 104, pur avendo un livello di danno maggiore al basale, così come alle settimane 256 (17-19). Nello studio IMPACT 2 la differenza nella progressione radiografica ad un anno tra infliximab ed il gruppo placebo era maggiore in pazienti che al basale avevano assunto MTX (20). Nell'IMPACT 2 venivano dimostrati significativi miglioramenti nella disabilità misurata tramite HAQ-DI. In tre registri, il BSRBR [British Society for Rheumatology Biologics Registry], il NOR-DMARD [Norwegian Disease Modifying Anti-Rheumatic Drug] ed il ROB-FIN [Register of Biological Treatment in Finland] che

riportano dati di efficacia, l'uso concomitante del MTX non incide sull'efficacia della terapia con TNFi (21-23).
I dati di sopravvivenza del farmaco vengono riportati da 4 registri. Nel registro NOR-DMARD, l'uso concomitante del MTX era associato con una sopravvivenza degli TNFi superiore di un anno nei pazienti con APs, più evidente per i pazienti che erano in terapia con infliximab (24).
Il South Swedish Arthritis Treatment Group non ha trovato differenze rispetto al basale tra 100 pazienti a cui veniva somministrato un TNFi in monoterapia e 161 pazienti che assumevano anche il MTX, nonostante il maggior impiego di FANS nel gruppo che assume MTX. L'assunzione di etanercept ed alti livelli di PCR all'inizio del trattamento erano associati ad una maggiore drug survival oltre i 7 anni. La migliore drug survival con MTX in concomitanza sembra essere correlata con meno uscite dal gruppo causa eventi avversi (25). Nel registro Danese, il 54% dei 410 pazienti affetti da APs riceveva in terapia anche il MTX al basale. Il MTX in terapia al basale era più prevalente tra i pazienti che avevano in terapia l'inflixiamb (70%) piuttosto che adalimumab (49%) o etanercept (39%). Dopo 3 mesi, 329 (80%) pazienti continuavano ad assumere il MTX in combinazione, 44 (11%) l'avevano interrotto proseguendo con il TNFi e 37 (9%) avevano interrotto il TNFi. In un'analisi di regressione di Cox, il genere maschile, valori di PCR >10 mg/L, l'uso in contemporanea di MTX e bassi valori di patient health visual analogue scale (VAS) score erano associati con una maggiore drug survival. L'HR aggiustato per la discontinuazione dei TNFi associato con l'assenza del MTX in terapia era 1,37 (95% CI 1,07-1,75). L'assenza del MTX in terapia era associata alla sospensione per eventi avversi e non per perdita di efficacia (26). In contrasto a questi risultati, il database e registro clinico Canadian Rhumdata mostra che l'uso concomitante del MTX non migliorava la retention del farmaco TNFi con adalimumab o etanercept (27).
Tra i 6 RCT sugli TNFi in APs, la maggior parte dimostrano che non ci siano effetti benefici del MTX sugli outcome di efficacia. C'è da annotare però che questi studi non sono sufficientemente potenti per rispondere a questa domanda e nessun test statistico è stato eseguito a tal proposito. Alcuni suggeriscono che l'uso concomitante del MTX potrebbe ridurre la progressione, come dimostrato nello studio GO-REVEAL (17-19) e con una ridotta progressione radiografica ad un anno nello studio IMPACT 2 (20). Nessun'altra differenza significativa è stata riportata per altri outcome.
La mancanza di miglioramento dell'efficacia con una terapia di combinazione MTX e TNFi potrebbe essere dovuta alla differenza di efficacia del MTX nella APs rispetto alla AR (28), come potrebbe suggerire uno studio sul MTX impiegato su pazienti affetti da APs che non ha dimostrato evidenze riguardo al miglioramento della sinovite (29).
Dati da 3 registri europei non hanno mostrato differenze significative nell'efficacia degli TNFi con o senza MTX in associazione. Comunque i dati da 3 registri europei suggeriscono che la sopravvivenza dei TNFi è migliore nei pazienti che assumono in associazione il MTX (21-23). Soltanto uno di questi registri differenzia i dati sulla base della molecola TNFi (30). Non ci sono differenze di drug survival per l'etanercept con o senza MTX, mentre i pazienti che ricevono l'infliximab in monoterapia hanno dei tassi di sospensione più alti dovuto ad eventi avversi. Le differenze nella drug survival potrebbero essere pertanto correlate al potenziale del MTX di prevenire la produzione di anticorpi anti-farmaco (30).

BIBLIOGRAFIA

1. Ash Z, Gaujoux-Viala C, Gossec L, et al. A systematic literature review of drug therapies for the treatment of psoriatic arthritis: current evidence and meta-analysis informing the EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 319-26.
2. Saber TP, Ng CT, Renard G et al. Remission in psoriatic arthritis: is it possible and how can it be predicted? Arthritis Res Ther. 2010; 12: R94.
3. Gossec L, Smolen JS, Gaujoux-Viala C, et al. European League Against Rheumatism recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 4.-12.
4. Ritchlin CT, Kavanaugh A, Gladman DD, et al. Treatment recommendations for psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 1387-94.
5. Smolen JS, Landewé R, Breedveld FC, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 964-75.
6. Gottlieb AB, Langley RG, Strober BE, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to evaluate the addition of methotrexate to etanercept in patients with moderate to severe plaque psoriasis. Br J Dermatol. 2012; 167: 649-57.

7. Zachariae C, Mørk NJ, Reunala T, et al. The combination of etanercept and methotrexate increases the effectiveness of treatment in active psoriasis despite inadequate effect of methotrexate therapy. Acta Derm Venereol. 2008; 88: 495-501.
8. van den Reek JM, van Lümig PP, Kievit W et al. Effectiveness of adalimumab dose escalation, combination therapy of adalimumab with methotrexate, or both in patients with psoriasis in daily practice. J Dermatolog Treat. 2013; 24: 361-8.
9. Antoniou C, Stefanaki I, Stratigos A, et al. Infliximab for the treatment of psoriasis in Greece: 4 years of clinical experience at a single centre. Br J Dermatol. 2010; 162: 1117-23.
10. Wee JS, Petrof G, Jackson K, Barker JN, Smith CH. Infliximab for the treatment of psoriasis in the U.K.: 9 years' experience of infusion reactions at a single centre. Br J Dermatol. 2012; 167: 411-16.
11. Adis**,**en E, Aral A, Aybay C, Gürer MA. Anti-infliximab antibody status and its relation to clinical response in psoriatic patients: a pilot study. J Dermatol. 2010; 37: 708-13.
12. van Kuijk AW, de Groot M, Stapel SO, et al. Relationship between the clinical response to adalimumab treatment and serum levels of adalimumab and anti-adalimumab antibodies in patients with psoriatic arthritis. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 624-5.
13. Krieckaert CL, Nurmohamed MT, Wolbink GJ. Methotrexate reduces immunogenicity in adalimumab treated rheumatoid arthritis patients in a dose dependent manner. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1914-5.
14. Plasencia C, Pascual-Salcedo D, Nunõ L et al. Influence of immunogenicity on the efficacy of longterm treatment of spondyloarthritis with infliximab. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1955-60.
15. Zisapel MZ, Madar-Balakirsi N, Padova H, et al. Immunogenicity of TNFa blockers in patients with psoriatic arthritis [abstract]. Arthritis Rheum. 2013; 65 (Suppl. 10): S1062.
16. Gladman DD, Mease PJ, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for long-term treatment of psoriatic arthritis: forty-eight week data from the adalimumab effectiveness in psoriatic arthritis trial. Arthritis Rheum. 2007; 56: 476-88.
17. Kavanaugh A, McInnes IB, Mease PJ, et al. Clinical efficacy, radiographic and safety findings through 2 years of golimumab treatment in patients with active psoriatic arthritis: results from a long-term extension of the randomised, placebo-controlled GO-REVEAL study. Ann Rheum Dis. 2013; 72: 1777-85.
18. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. 5 year safety, efficacy, and radiographic data in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: results from the long-term extension of a randomized, placebo-controlled study [abstract]. Arthritis Rheum. 2012; 64 (Suppl. 10): S938.
19. Kavanaugh A, van der Heijde D, McInnes IB, et al. 5 year safety, efficacy, and radiographic data in patients with active psoriatic arthritis treated with golimumab: long-term extension results of the randomized, placebo-controlled study GO-REVEAL [abstract]. Ann Rheum Dis. 2013; 72 (Suppl. 3): 674.
20. van der Heijde D, Kavanaugh A, Gladman DD et al. Infliximab inhibits progression of radiographic damage in patients with active psoriatic arthritis through one year of treatment: results from the induction and maintenance psoriatic arthritis clinical trial 2. Arthritis Rheum. 2007; 56: 2698-707.
21. Saad AA, Ashcroft DM, Watson KD, et al. Efficacy and safety of anti-TNF therapies in psoriatic arthritis: an observational study from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Rheumatology. 2010; 49: 697-705.
22. Virkki LM, Sumathikutty BC, Aarnio M. et al. Biological therapy for psoriatic arthritis in clinical practice: outcomes up to 2 years. J Rheumatol. 2010; 37: 2362-8.
23. Heiberg MS, Kaufmann C, Rødevand E et al. The comparative effectiveness of anti-TNF therapy and methotrexate in patients with psoriatic arthritis: 6 month results from a longitudinal, observational, multicentre study. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 1038-42.
24. Heiberg MS, Koldingsnes W, Mikkelsen K et al. The comparative one-year performance of anti-tumor necrosis factor alpha drugs in patients with rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: results from a longitudinal, observational, multicenter study. Arthritis Rheum. 2008; 59: 234-40.
25. Kristensen LE, Gülfe A, Saxne T, Geborek P. Efficacy and tolerability of anti-tumour necrosis factor therapy in psoriatic arthritis patients: results from the South Swedish Arthritis Treatment Group register. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 364-9.
26. Glintborg B, Østergaard M, Dreyer L, et al. Treatment response, drug survival, and predictors thereof in 764 patients with psoriatic arthritis treated with anti-tumor necrosis factor a therapy: results from the nationwide Danish DANBIO registry. Arthritis Rheum. 2011; 63: 382-90.
27. Hoa S, Choquette D, Bessette L, et al. Comparing adalimumab and etanercept as first line agents in patients with psoriatic arthritis: data from the Rhumadata clinical database and registry [abstract]. Arthritis Rheum. 2013; 65 (Suppl. 10): S145.
28. Mease PJ, Gladman DD, Ritchlin CT, et al. Adalimumab for the treatment of patients with moderately to severely active psoriatic arthritis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3279-89.
29. Kingsley GH, Kowalczyk A, Taylor H, et al. A randomized placebo-controlled trial of methotrexate in psoriatic arthritis. Rheumatology. 2012; 51: 1368-77.
30. Fagerli KM, Lie E, van der Heijde D, et al. The role of methotrexate co-medication in TNF-inhibitor treatment in patients with psoriatic arthritis: results from 440 patients included in the NOR-DMARD study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 132-7.

MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori: G. Bianchi (Genova)*, B. Frediani* (Siena)

- Infiammazione cronica e danno osseo
  Relatore: *S. Bugatti* (Pavia)

- Osso subcondrale e osteoartrosi
  Relatore: *M. Varenna* (Milano)

- Il coinvolgimento scheletrico nelle connettiviti sistemiche
  Relatore: *M. Rossini* (Verona)

COMUNICAZIONI

- Misura della densità ossea mediante la tecnica REMS e DXA in pazienti affette da osteoporosi con e senza fratture
  M.D. Tomai Pitinca, V. Francolini, S. Gonnelli, R. Nuti, C. Caffarelli (Siena)

INFIAMMAZIONE CRONICA E DANNO OSSEO

S. BUGATTI, C. MONTECUCCO

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

La comprensione degli stretti legami biologici tra sistema immunitario ed osso ha portato negli ultimi 20 anni a sviluppare il concetto di "osteoimmunologia". L'osso fornisce infatti il microambiente cruciale per lo sviluppo di cellule staminali ematopoietiche (1), da cui derivano tutte le cellule del sistema immunitario.

D'altra parte, gli osteoclasti, cellule deputate al riassorbimento osseo, derivano essi stessi dalle cellule staminali ematopoietiche (2). A livello molecolare, l'asse rappresentato dal *receptor activator of nuclear factor*-κB (RANK)-dal suo ligando RANKL e dal *decoy receptor* osteoprotegerina (OPG) è stato identificato come meccanismo cruciale non solo per la regolazione dell'omeostasi del tessuto osseo, ma anche per le comunicazioni intercellulari nell'ambito del sistema immunitario (3). Questa stretta interconnessione rende ragione della relazione bio-patologica che si osserva tra infiammazione e rimodellamento osseo. Tutte le malattie infiammatorie croniche sono infatti caratterizzate da un sovvertimento della normale struttura ossea, mediata sia dal braccio innato, che da quello adattativo della risposta immunitaria. Di seguito, faremo riferimento ad alcuni modelli di patologia umana per descrivere le principali relazioni tra immunità innata, immunità adattativa e danno osseo.

Meccanismi di comunicazione tra cellule del tessuto osseo e sistema immunitario

Il rimodellamento osseo fisiologico, e il danno osseo patologico che si osserva in corso di infiammazione cronica, sono entrambi mediati dall'attivazione delle principali cellule del tessuto osseo: gli osteoclasti, deputati al riassorbimento, e gli osteoblasti, deputati invece alla produzione di nuovo osso.

Come già detto, gli osteoclasti sono cellule di derivazione monocito-macrofagica in risposta al *signaling* del RANKL-RANK (2). RANK viene up-regolato sulla superficie dei precursori mieloidi in risposta al *macrophage-colony stimulating factor* (M-CSF), e il suo legame con RANKL promuove la differenziazione dei pre-osteoclasti e la loro fusione a formare osteoclasti maturi multinucleati (4). Come vedremo di seguito, vari stimoli immunologici portano ad una iper-produzione di RANKL. È inoltre noto che alcune citochine pro-infiammatorie possono indurre osteoclastogenesi in maniera almeno in parte indipendente da RANKL. Tra queste, il *tumor necrosis factor* (TNF)-α agisce in maniera sinergica rispetto al RANKL, ma è anche in grado di stimolare direttamente i pre-osteoclasti (5). L'azione del TNF-α sembrerebbe inoltre favorita dalla presenza di interleuchina (IL)-6 (6).

In quanto di derivazione macrofagica, inoltre, gli osteoclasti possono essere direttamente stimolati dai *pathogen-associated molecular patterns* (PAMPs) attraverso l'interazione con numerosi *pattern-recognition receptors* (PRRs) sia di membrana, tra cui i *Toll-like receptors* (TLRs), che citosolici, tra cui i *nucleotide-binding oligomerization domain* (NOD) (7). Infine, i precursori osteoclastici esprimono recettori capaci di legare il frammento Fc delle immunoglobuline (FcR). In condizioni basali, essi esprimono FcγRIIB e FcγRIII, che inibiscono l'osteoclastogenesi (8). In condizioni infiammatorie, invece, vengono indotti FcγRI e FcγRIV, che stimolano l'osteoclastogenesi (8).

A differenza degli osteoclasti, gli osteoblasti derivano dalle cellule mesenchimali attraverso il *signaling* del wingless (Wnt) e delle *bone morphogenetic proteins* (BMPs) (9, 10). Anche altri fattori possono però orientare il destino osteoblastico dei precursori mesenchimali, tra cui citochine, ormoni, fattori di crescita e fattori epigenetici, come la metilazione del DNA e i microRNA (11).

Immunità innata e danno osseo

Osteomielite

L'osteomielite è una malattia infiammatoria dell'osso causata da un agente infettivo, che, se non prontamente diagnosticata e adeguatamente trattata, conduce a rapida distruzione ossea. Gli agenti eziologici più comuni sono rappresentati dagli stafilococchi commensali. *S. aureus* è in grado di colonizzare i tessuti scheletrici attraverso disseminazione ematogena, inoculazione diretta a seguito di trauma, o per disseminazione da un focolaio settico contiguo. Dopo aver colonizzato il tessuto osseo, *S. Aureus* è in grado di stabilire un'infezione cronica, spesso sopravvivendo all'interno dei classici ascessi nella cavità midollare, oppure invadendo direttamente l'osso danneggiato attraverso i canalicoli osteocitici (12). Le adesine strafilococciche mediano il legame del patogeno alle componenti della matrice extra-cellulare del tessuto osseo, incluse la fibronectina e il collagene (13). Alcune adesine promuovono inoltre l'uptake endocitosico all'interno di fagociti non professionali, quali gli osteoblasti (13, 14). La stretta associazione con le cellule del tessuto osseo innesca risposte immuni, visto che gli osteoclasti, gli osteoblasti e i loro precursori esprimono sulla loro membrana vari PRRs, attraverso i quali riconoscono i PAMPs di *S. Aureus* (15, 16). Il legame con i PRRs sortisce effetti diversi in base al tipo cellulare. La stimolazione dei PRR previene la differenziazione dei precursori mieloidi in osteoclasti, ma allo stesso tempo promuove la differenziazione dei pre-osteoclasti mediata dal RANKL (15). In aggiunta, il legame dei PRRs sugli osteoblasti stimola la produzione di citochine pro-osteoclastogeniche, quali RANKL e TNF-α (16). I PRRs sulla superficie delle cellule del tessuto osseo che riconoscono *S. Aureus* includono soprattutto TLR2, che lega il peptidoglicano e l'acido lipoteicoico, TLR9, che riconosce il DNA batterico, e NOD, che riconosce i batteri intra-citoplasmatici (17, 18).

Artriti microcristalline

La gotta cronica è notoriamente associata allo sviluppo di danno osseo, fino alla distruzione completa dell'articolazione. Nelle sedi di erosione, il numero di osteoclasti è correlato alla presenza di depositi di urato monosodico (UMS). Nonostante la coltura diretta di precursori osteoclastici con cristalli di UMS non promuova per sé l'osteoclastogenesi, l'aggiunta di una sorgente di RANKL (rappresentata dagli osteoblasti) favorisce la maturazione della linea monocito-macrofagica (19). È possibile che l'effetto osteoclastogenico dei cristalli di UMS sia mediato dalla via dell'inflammasoma NLRP3 (20). Come altre cellule mieloidi, infatti, gli osteoclasti esprimono complessi proteici intra-cellulari chiamati inflammasomi (21), che proteggono contro le infezioni grazie al riconoscimento di PAMPs, attraverso la conversione della pro-IL-1β e pro-IL-18 nella loro forma biologicamente attiva (22). Le citochine pro-infiammatorie così prodotte agirebbero poi a monte del sistema RANKL-RANK promuovendone l'attivazione e il conseguente danno osseo. In aggiunta a promuovere l'osteoclastogenesi, i cristalli di UMS ridurrebbero anche la differenziazione e l'attività degli osteoblasti, con incremento netto dell'erosione a scapito della neoformazione (23).

Immunità adattativa e danno osseo

Artrite reumatoide

Le tipiche erosioni dell'artrite reumatoide (AR) sono il risultato del disaccoppiamento tra riassorbimento e neoapposizione ossea. Il marcato aumento del riassorbimento osseo è mediato dagli osteoclasti, stimolati dalle numerose citochine pro-infiammatorie prodotte dalla membrana sinoviale in corso di AR, quali il TNF-α, l'IL-6, l'IL-1 e l'IL-17. Queste sono potenti fattori catabolici in grado di stimolare la differenziazione e l'attivazione degli osteoclasti in maniera diretta o inducendo la produzione di RANKL da parte dei sinoviociti simil-fibroblastici, dei linfociti T, delle cellule stromali mesenchimali e degli osteoblasti (24-26). Accanto all'effetto sull'attivazione osteoclastica, lo stato di infiammazione cronica è in grado anche di inibire la differenziazione e la funzione degli osteoblasti. Le citochine pro-infiammatorie come il TNF-α, infatti, esercitano la loro azione, almeno in vitro, anche attraverso l'induzione di DKK-1 e sclerostina, potenti inibitori di Wnt (27), con conseguente inibizione della differenziazione osteoblastica e della neoapposizione ossea.

In aggiunta a meccanismi puramente infiammatori, anche la componente adattativa del sistema immunitario contribuisce al danno osseo in corso di AR. Sia i linfociti T che i linfociti B producono infatti RANKL (28, 29). Inoltre, gli osteoclasti ed i precursori osteoclastici esprimono grandi quantità di vimentina citrullinata sulla loro superficie, e gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) diretti contro la vimentina citrullinata e purificati dal siero

di pazienti con AR stimolano la formazione e la differenziazione degli osteoclasti in vitro ed inducono il riassorbimento osseo in vivo nei modelli murini (30). Infine, attraverso il legame agli FcR, gli immunocomplessi contenenti ACPA stimolerebbero direttamente gli osteoclasti o, indirettamente, la differenziazione osteoclastica attraverso la produzione di TNF-α da parte dei macrofagi (31, 32).

Al confine tra immunità innata e immunità adattativa

Spondiloartriti sieronegative

Al contrario dell'AR, in cui predomina il TNF-α, l'artrite psoriasica (AP) è caratterizzata da una forte attivazione dell'asse IL-23/IL-17 (33). IL-17 è prodotta sia da cellule del sistema immunitario adattativo, quali i linfociti Th17, che da cellule del braccio innato dell'immunità, quali le *innate lymphoid cells* (ILC3) esposte a IL-23 (34). I linfociti Th17 sintetizzano IL-17 ed esprimono il RANKL, entrambi potenti induttori diretti dell'osteoclastogenesi (35). In aggiunta, IL-17 è in grado di promuovere la produzione di RANKL e di attivare i fibroblasti sinoviali ad esprimere TNF-α, IL-1 e IL-6 (36). Infine, IL-17 sopprime la differenziazione osteoblastica attraverso interferenza con le vie del Wnt e delle BMP (37).

Oltre ai fenomeni erosivi, l'AP è caratterizzata anche da fenomeni neoappossitivi, che si sviluppano soprattutto a livello delle entesi. I meccanismi dell'aumentata attività osteoblastica non sono del tutto chiariti, ma coinvolgono i sistemic del Wnt e delle BMPs. Nei modelli animali, l'anchilosi ossea è associata ad un alterato segnale BMPs (38), e i livelli sierici di BMP-7 nell'AP sono aumentati e correlano con le misure ultrasonografiche di entesite (39). È possibile che tali alterazioni di signaling siano anch'esse indotte da citochine proinfiammatorie, ma il ruolo del TNF-α e dell'IL-17 nel promuovere la differenziazione osteoblastica resta controverso.

BIBLIOGRAFIA

1. Yu VW, Scadden DT. Hematopoietic Stem Cell and Its Bone Marrow Niche. Curr Top Dev Biol. 2016; 118: 21-44.
2. Ash P, Loutit JF, Townsend KM. Osteoclasts derived from haematopoietic stem cells. Nature. 1980; 283: 669-70.
3. Walsh MC, Choi Y. Biology of the RANKL-RANK-OPG System in Immunity, Bone, and Beyond. Front Immunol. 2014; 5: 511.
4. Takayanagi H. Osteoimmunology: shared mechanisms and crosstalk between the immune and bone systems. Nat Rev Immunol. 2007; 7: 292-304.
5. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, et al. Tumor necrosis factor alpha stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL/RANK interaction. J Exp Med. 2000; 191: 275-86.
6. Yokota K, Sato K, Miyazaki T, Kitaura H, Kayama H, Miyoshi F, et al. Combination of tumor necrosis factor alpha and interleukin-6 induces mouse osteoclast-like cells with bone resorption activity both in vitro and in vivo. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 121-9.
7. Charles JF, Nakamura MC. Bone and the innate immune system. Curr Osteoporos Rep. 2014; 12: 1-8.
8. Negishi-Koga T, Gober HJ, Sumiya E, Komatsu N, Okamoto K, Sawa S, et al. Immune complexes regulate bone metabolism through FcRgamma signalling. Nat Commun. 2015; 6: 6637.
9. Cao X, Chen D. The BMP signaling and in vivo bone formation. Gene. 2005; 357: 1-8.
10. Day TF, Guo X, Garrett-Beal L, Yang Y. Wnt/β-catenin signaling in mesenchymal progenitors controls osteoblast and chondrocyte differentiation during vertebrate skeletogenesis. Dev Cell. 2005; 8: 739-50.
11. Zaidi SK, Young DW, Montecino M, van Wijnen AJ, Stein JL, Lian JB, et al. Bookmarking the genome: Maintenance of epigenetic information. J Biol Chem. 2011; 286: 18355-61.
12. de Mesy Bentley KL, Trombetta R, Nishitani K, Bello-Irizarry SN, Ninomiya M, Zhang L, et al. 2017. Evidence of Staphylococcus aureus deformation, proliferation, and migration in canaliculi of live cortical bone in murine models of osteomyelitis. J Bone Miner Res. 2017; 32: 985-90.
13. Josse J, Velard F, Gangloff SC. Staphylococcus aureus vs. Osteoblast: Relationship and Consequences in Osteomyelitis. Front Cell Infect Microbiol. 2015; 5: 85.
14. Heilmann C. Adhesion mechanisms of staphylococci. Adv Exp Med Biol. 2011; 715: 105-23.
15. Bar-Shavit Z. Taking a toll on the bones: regulation of bone metabolism by innate immune regulators. Autoimmunity. 2008;41: 195-203.
16. Warnke PH, Springer IN, Russo PA, Wiltfang J, Essig H, Kosmahl M, et al. Innate immunity in human bone. Bone. 2006; 38: 400-8.
17. Yang J, Ryu YH, Yun CH, Han SH. Impaired osteoclastogenesis by staphylococcal lipoteichoic acid through Toll-like receptor 2 with partial involvement of MyD88. J Leukoc Biol. 2009; 86: 823-31.
18. Marriott I, Rati DM, McCall SH, Tranguch SL. Induction of Nod1 and Nod2 intracellular pattern recognition receptors in murine osteoblasts following bacterial challenge. Infect Immun. 2005; 73: 2967-73.
19. Dalbeth N, Smith T, Nicolson B, Clark B, Callon K, Naot D, et al. Enhanced osteoclastogenesis in patients with tophaceous gout: urate crystals promote osteoclast development through interactions with stromal cells. Arthritis Rheum. 2008; 58: 1854-65.

20. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, Tardivel A, Tschopp J. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. Nature. 2006; 440: 237-41.
21. Qu C, Bonar SL, Hickman-Brecks CL, Abu-Amer S, McGeough MD, Peña CA, et al. NLRP3 mediates osteolysis through inflammation-dependent and -independent mechanisms. FASEB J. 2015; 29: 1269-79.
22. Guo H, Callaway JB, Ting JP. Inflammasomes: mechanism of action, role in disease, and therapeutics. Nat Med. 2015; 21: 677-87.
23. Chhana A, Callon KE, Pool B, Naot D, Watson M, Gamble GD, et al. Monosodium urate monohydrate crystals inhibit osteoblast viability and function: implications for development of bone erosion in gout. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 1684-91.
24. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF-alpha induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. J Clin Invest. 106: 1481-8.
25. Zwerina J, Redlich K, Polzer K, Joosten L, Krönke G, Distler J, et al. TNF-induced structural joint damage is mediated by IL-1. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104: 11742-7.
26. Axmann R, Böhm C, Krönke G, Zwerina J, Smolen J, Schett G. Inhibition of interleukin-6 receptor directly blocks osteoclast formation in vitro and in vivo. Arthritis Rheum. 2009; 60: 2747-56.
27. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, et al. Dickkopf-1 is a master regulator of joint remodeling. Nat Med. 2007; 13: 156-63.
28. Udagawa N. The mechanism of osteoclast differentiation from macrophages: possible roles of T lymphocytes in osteoclastogenesis. J Bone Miner Metab. 2003; 21: 337-43.
29. Yeo L, Toellner KM, Salmon M, Filer A, Buckley CD, Raza K, et al. Cytokine mRNA profiling identifies B cells as a major source of RANKL in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 2022-8.
30. Harre U, Georgess D, Bang H, Bozec A, Axmann R, Ossipova E, et al. Induction of osteoclastogenesis and bone loss by human autoantibodies against citrullinated vimentin. J Clin Invest. 2012; 122: 1791802.
31. Harre U, Lang SC, Pfeifle R, Rombouts Y, Frühbeißer S, Amara K, et al. Glycosylation of immunoglobulin G determines osteoclast differentiation and bone loss. Nat Commun. 2015; 6: 6651.
32. Clavel C, Nogueira L, Laurent L, Iobagiu C, Vincent C, Sebbag M, et al. Induction of macrophage secretion of tumor necrosis factor alpha through Fcgamma receptor IIa engagement by rheumatoid arthritis-specific autoantibodies to citrullinated proteins complexed with fibrinogen. Arthritis Rheum. 2008; 58: 678-88.
33. Schett G, Elewaut D, McInnes IB, Dayer JM, Neurath MF. How cytokine networks fuel inflammation: Toward a cytokine-based disease taxonomy. Nat Med. 2013; 19: 822-4.
34. Veldhoen M. Interleukin 17 is a chief orchestrator of immunity. Nat Immunol. 2017; 18: 612-21.
35. Sato K, Suematsu A, Okamoto K, Yamaguchi A, Morishita Y, Kadono Y, et al. Th17 functions as an osteoclastogenic helper T cell subset that links T cell activation and bone destruction. J Exp Med. 2006; 203: 2673-82.
36. Schett G. Effects of inflammatory and anti-inflammatory cytokines on the bone. Eur J Clin Invest. 2011; 41: 1361-6.
37. Uluçkan Ö, Jimenez M, Karbach S, Jeschke A, Graña O, Keller J, et al. Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts. Sci Transl Med. 2016; 8: 330ra37.
38. Lories RJ, Derese I, Luyten FP. Modulation of bone morphogenetic protein signaling inhibits the onset and progression of ankylosing enthesitis. J Clin Investig. 2005; 115: 1571-9.
39. Abd-Elsalam N, Kamel N, Zamzam M, El-Hilaly R, Sobhib M, Sabryc M. The relation between serum bone morphogenetic protein-7 and severity of enthesitis in psoriatic arthritis. Egypt Rheumatol Rehabil. 2013; 40: 129-33.

OSSO SUBCONDRALE E OSTEOARTOSI

M. VARENNA

Centro per la Diagnosi e il Trattamento delle Patologie Osteometaboliche, Dipartimento di Reumatologia, Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano

L'Osteoartrosi (OA) rappresenta la più comune delle malattie reumatiche e, di conseguenza, quella gravata dai maggiori oneri in termini di disabilità e di spesa terapeutica, in considerazione del fatto che l'unico approccio risolutivo è attualmente rappresentato dall'intervento protesico. Malgrado ciò, le dinamiche patogenetiche alla base della comparsa e della progressione di malattia non sono a tutt'oggi completamente conosciute e la necessità di ottenere ulteriori progressi in tal senso è direttamente connessa all'urgenza di sviluppare strategie terapeutiche, oggi inesistenti, ovvero avere a disposizione farmaci in grado di rallentare e/o arrestare il decorso di malattia.

Ritenuta per molto tempo una patologia esclusivamente connessa al degrado cartilagineo, l'OA viene oggi interpretata come un'affezione che interessa l'articolazione nella sua globalità in ragione della presenza di una flogosi sinoviale, ma soprattutto per il ruolo patogenetico esercitato dal tessuto osseo subcondrale. L'interessamento del tessuto osseo in corso di OA è nozione acquisita da tempo come dimostra la stadiazione radiologica tutt'ora in uso (1) che, oltre alla riduzione della rima cartilaginea, si basa sulla comparsa delle tipiche alterazioni scheletriche in corso di OA (sclerosi subcondrale, geodi e osteofiti). È viceversa nozione più recente che il tessuto osseo immediatamente al disotto della cartilagine ialina e dalla quale è separato da uno strato di cartilagine calcificata, manifesta dinamiche patogenetiche già presenti nelle fasi iniziali di malattia e in grado di influenzarne significativamente il decorso. L'unità morfofunzionale costituita dalla cartilagine articolare e dall'osso subcondrale oggi conosciuta come "unità osteocondrale" possiede la specifica capacità di assorbire e distribuire il carico meccanico articolare e possibili alterazioni strutturali delle sue componenti necessariamente comportano una perdita dell'integrità funzionale dell'articolazione.

Le prime ipotesi patogenetiche circa la possibile compartecipazione dell'osso subcondrale facevano riferimento ai riscontri radiologici che mostravano la presenza di un aumento della densità minerale ossea subcondrale (sclerosi). L'interpretazione alla base di tali evidenze era quella di una risposta adattativa addensante ad un aumento del carico meccanico secondario ad una riduzione dello spessore cartilagineo e a una conseguente perdita della capacità di assorbire il carico da parte di tale tessuto. La diretta conseguenza di tali dinamiche era un aumento della "stiffness" dell'osso subcondrale e quindi un ulteriore incremento del carico meccanico cartilagineo con conseguente maggior usura tissutale (2). Successive indagini eseguite su modelli animali non ottenevano tuttavia riscontri coerenti con tale ipotesi mentre, viceversa, consentivano di apprezzare un aumento del turnover scheletrico a carico dell'osso subcondrale in tempi in cui la riduzione dello spessore cartilagineo e quindi il deterioramento tissutale non era ancora apprezzabile. Le cause di tale aumento del remodelling osseo a livello subcondrale nelle fasi iniziali di malattia non sono a tutt'oggi completamente conosciute. Le interpretazioni più accreditate si basano su di un alterato microcircolo del versante subcondrale unitamente ad una serie di segnali biochimici in grado di influenzare reciprocamente il fenotipo funzionale delle popolazioni cellulari presenti sia a livello cartilagineo che osseo (3). Nelle fasi successive di malattia alcuni modelli animali consentono di apprezzare una progressiva riduzione del turnover osseo subcondrale che presenta tuttavia uno squilibrio in senso osteoformativo, ovvero con un'attività osteoblastica che si mantiene persistentemente più elevata rispetto al livello di attività della popolazione osteoclastica (4). A fronte del risultante aumento della densità scheletrica vi sono tuttavia riscontri della presenza di alte-

razioni di tipo qualitativo legato ad un aumento della quota di tessuto osseo non adeguatamente mineralizzato con conseguente riduzione del modulo di resistenza meccanica al carico (5). Contribuiscono a tale compromissione della competenza meccanica alterazioni microarchitetturali legate ad una perdita delle componenti verticali del tessuto osseo trabecolare (6). Collateralmente compaiono alterazioni strutturali della giunzione osteocondrale con la comparsa di una neovascolarizzazione degli strati più profondi della cartilagine articolare che facilità la diffusione di una serie di individui biochimici in grado di modificare negativamente il fenotipo funzionale dei condrociti e di mantenere le alterazioni del turnover scheletrico dell'osso subcondrale.

Il contributo dell'osso subcondrale alle dinamiche patogenetiche della malattia artrosica, ha trovato ulteriori riscontri grazie all'impiego nello studio della malattia artrosica della Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). Tale modalità d'indagine ha avuto inizialmente il merito di chiarire l'apparente paradosso in ragione del quale situazioni di malattia che radiologicamente esibivano iniziali e modeste alterazioni a carico esclusivamente della componente cartilaginea (tessuto non innervato e quindi non in grado di generare una sintomatologia dolorosa) presentavano viceversa un quadro clinico caratterizzato da una significativa componente algica. Il riscontro, anche nelle fasi iniziali di malattia, di una compartecipazione del tessuto osseo subcondrale (tessuto viceversa dotato di un'importante innervazione nocicettiva) poneva le premesse per una corretta interpretazione in grado di collegare il riscontro strumentale con il dato clinico. In analogia con ciò che viene osservato in altre patologie scheletriche, tali alterazioni di segnale sono state inizialmente definite come aree di "edema midollare". In tempi successivi, sulla base dei risultati degli studi istopatologici compiuti su articolazioni artrosiche si è preferito impiegare il termine tuttora in uso, ovvero quello di "Bone Marrow Lesions" (BMLs), sicuramente più generico, ma più inclusivo rispetto ai disparati quadri osservabili istologicamente e rappresentati da aree di necrosi focale, di emorragia e fibrosi midollare (7) che, tuttavia, mostrano in ogni caso le medesime alterazioni di segnale alla RMN, ovvero una riduzione di segnale nelle sequenze pesate in T_1 e un aumento di segnale nelle sequenze in T_2 e STIR.

Nel corso dell'ultima decade lo studio di tali alterazioni di segnale alla RMN ha avuto un ruolo fondamentale nell'interpretazione di alcuni aspetti della fisiopatologia della malattia artrosica con il conseguente sviluppo dell'attuale visione patogenetica, ovvero che l'OA è malattia dell'intero organo articolare e che il tessuto osseo subcondrale gioca un ruolo fondamentale sin dalle prime fasi di malattia. È concetto ormai acquisito che la presenza di BMLs correli con la principale manifestazione di progressione della malattia artrosica, ovvero la perdita di volume cartilagineo (8-9) e di come le dimensioni di tali lesioni siano correlate con l'entità e la velocità di progressione del danno cartilagineo (10). Coerentemente, la presenza di BMLs mostra un rapporto consequenziale con altre manifestazioni radiologiche connesse con la progressione della malattia artrosica quali la comparsa di lesioni geodiche (11) e la possibile perdita del fisiologico profilo morfologico dei capi ossei articolari (12). Alla luce di tali riscontri, non stupisce che la presenza di BMLs per numero e dimensioni sia correlata con la necessità di ricorrere all'atto terapeutico conclusivo della malattia artrosica, ovvero l'intervento di protesi articolare (13).

L'acquisizione del dato della compartecipazione del tessuto osseo alle dinamiche fisiopatologiche dell'OA ha avuto la diretta conseguenza di innescare l'interesse dei ricercatori su un possibile ruolo terapeutico di farmaci in grado di influenzare le alterazioni metaboliche dell'osso subcondrale in corso di OA. Poiché tali alterazioni si manifestano in una fase estremamente precoce di malattia, i primi studi hanno retrospettivamente indagato se la contemporanea assunzione di farmaci inibitori del riassorbimento prescritti per il trattamento dell'Osteoporosi, in particolare i Bisfosfonati (BPs), fossero in grado di modificare il decorso di malattia, inteso sia dal punto di vista clinico, relativamente all'impegno doloroso, sia, impiegando la RMN, in termini di un rallentamento dei segni di progressione anatomica di malattia (14). I positivi riscontri delle prime indagini esplorative, hanno molto recentemente trovato conferma in studi osservazionali su coorti di pazienti di elevata numerosità che dimostrano come l'assunzione di alcuni BPs prescritti per il trattamento dell'Osteoporosi (alendronato e zoledronato) sia in grado di ridurre il ricorso all'intervento di protesi totale e, parallelamente, di limitare la prescrizione di farmaci assunti per il controllo della sintomatologia dolorosa generata dalla malattia artrosica (15).

BIBLIOGRAFIA

1. Kellgren JH, Lawrence JS. Radiological assessment of osteo-arthrosis. Ann Rheum Dis. 1957; 16: 494-502.
2. Radin EL, Paul IL, Lowy M. A comparison of the dynamic force transmitting properties of subchondral bone and articular cartilage. J Bone J Surg Am. 1970; 52: 444-56.
3. Burr DB, Gallant MA. Bone remodelling in osteoarthritis. Nat Rev Rheumatol. 2012; 8: 665-73.
4. Kumarasinghe DD, Perilli E, Tsangari H, Truong L, Kuliwaba JS, Hopwood B, Atkins GJ, Fazzalari NL. Critical molecular regulators, histomorphometric indices and their correlations in the trabecular bone in primary hip osteoarthritis. Osteoarthritis Cartilage. 2010; 18: 1337-44.
5. Li B, Aspden RM. Composition and mechanical properties of cancellous bone from the femoral head of patients with osteoporosis or osteoarthritis. J Bone Miner Res. 1997; 12: 641-51.
6. Chen Y, Hu Y, Yu YE, Zhang X, Watts T, Zhou B, et al. Subchondral Trabecular Rod Loss and Plate Thickening in the development of osteoarthritis. J Bone Miner Res. 2018; 33: 316-27.
7. Zanetti M, Bruder E, Romero J, Hodler J. Bone marrow edema pattern in osteoarthritic knees: correlation between MR imaging and histologic findings. Radiology. 2000; 215: 835-40.
8. Hunter DJ, Zhang Y, Niu J, Goggins J, Amin S, LaValley MP, et al. Increase in bone marrow lesions associated with cartilage loss: a longitudinal magnetic resonance imaging study of knee osteoarthritis. Arthritis Rheum. 2006; 54: 1529-35.
9. Edwards MH, Parsons C, Bruyère O, Petit Dop F, Chapurlat R, Roemer FW, et al. High Kellgren-Lawrence grade and bone marrow lesions predict worsening rates of radiographic joint space narrowing; The SEKOIA study. J Rheumatol. 2016; 43: 657-65.
10. Wluka AE, Hanna F, Davies-Tuck M, Wang Y, Bell RJ, Davis SR et al. Bone marrow lesions predict increase in knee cartilage defects and loss of cartilage volume in middle-aged women without knee pain over 2 years. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 850-5.
11. Crema MD, Roemer FW, Zhu Y, Marra MD, Niu J, Zhang Y, et al. Subchondral cystlike lesions develop longitudinally in areas of bone marrow edema-like lesions in patients with or at risk for knee osteoarthritis: detection with MR imaging: the MOST study. Radiology. 2010; 256: 855-62.
12. Roemer FW, Neogi T, Nevitt MC, Felson DT, Zhu Y, Zhang Y, et al. Subchondral bone marrow lesions are highly associated with, and predict subchondral bone attrition longitudinally: the MOST study. Osteoarthritis Cartilage. 2010; 18: 47-53.
13. Tanamas SK, Wluka AE, Pelletier JP, Pelletier JM, Abram F, Berry PA et al. Bone marrow lesions in people with knee osteoarthritis predict progression of disease and joint replacement: a longitudinal study. Rheumatology (Oxford). 2010; 49: 2413-9.
14. Carbone LD, Nevitt MC, Wildy K, Barrow KD, Harris F, Felson D, et al. The Relationship of antiresorptive drug use to structural findings and symptoms of knee osteoarthritis. Arthritis Rheum 2004; 50: 3516-25.
15. Fu SH, Wang CY, Yang RS, Hsiao FY. Bisphosphonate use and the risk of undergoing total knee arthroplasty in osteoporotic patients with osteoarthritis. J Bone Joint Surg Am. 2017; 99: 938-46.

IL COINVOLGIMENTO SCHELETRICO NELLE CONNETTIVITI SISTEMICHE

M. ROSSINI, G. ORSOLINI, E. BERTOLDO, D. GATTI, O. VIAPIANA

U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

In questa review per esigenze editoriali ci si limiterà a riassumere sinteticamente le principali conoscenze relative al coinvolgimento osseo nel Lupus Eritematoso Sistemico (LES), valutandone gli aspetti epidemiologici, clinici e patogenetici.
Recentemente è stata documentata un'aumentata incidenza di osteoporosi (1) e di fratture sintomatiche (2-5) nei pazienti affetti da LES, rappresentati in gran parte da giovani donne. Un recente studio condotto nel Regno Unito su 7.332 pazienti affetti da LES ha documentato un aumento di 2,53 dell'incidenza di osteoporosi rispetto a controlli di pari età e sesso (1).
Un quadro di osteopenia e di osteoporosi è stato descritto rispettivamente nel 25-74% e nel 1,4-68% dei pazienti (5): la grande variabilità è attribuibile alle larghe differenze in termini di casistiche, età, sesso, etnia, severità di malattia, uso di farmaci e disegno dei vari studi. È inoltre noto uno screening subottimale in termini di densitometria ossea (Bone Mineral Density, BMD) dei pazienti affetti da LES (6, 7). L'etiopatogenesi della perdita ossea in corso di LES è multifattoriale, includendo oltre ai comuni fattori di rischio clinici per osteoporosi, l'infiammazione sistemica, il possibile ruolo di autoanticorpi, fattori metabolici e ormonali e l'effetto osteopenizzante di alcuni dei farmaci spesso impiegati.
Tra i comuni fattori di rischio per osteoporosi ritroviamo l'età, la menopausa ed il basso peso corporeo (8-11). La prevalenza di osteoporosi è comprensibilmente maggiore nelle donne rispetto ai maschi (12,3 anziché 6,2/1000 persone-anni), ma gli uomini hanno un rischio relativo per osteoporosi maggiore che le donne (5,3 vs 2,4, rispettivamente) (1). Studi relativi al ruolo dell'etnia forniscono francamente risultati discordanti (12-14). Il fumo non sembra rappresentare un fattore di rischio indipendente nei pazienti affetti da LES (9, 11, 13, 15, 16), mentre l'alcool si (15). L'infiammazione sistemica è noto contribuire alla perdita ossea aumentando l'attività osteoclastica ed inibendo quella osteoblastica. In particolare in corso di LES attivo è stato documentato un incremento dei livelli di TNF (17) e delle LDL ossidate (18). Queste ultime possono attivare i linfociti T inducendo la produzione di RANKL e di TNF, stimolanti la differenziazione ed attività osteoclastica (17), e nello stesso tempo inibire la maturazione osteoblastica (19).
È stato riportato nei pazienti con LES un aumento dell'escrezione urinaria di cross-links del collagene, indice di riassorbimento, e la riduzione, attività di malattia correlata, dei livelli sierici di osteocalcina, marker di neoformazione ossea (20, 21). Bassi livelli di complementemia C4 sarebbero predittori di ridotta BMD, oltre che indicatori di attività di malattia (8). Alcuni studi non hanno trovato una correlazione tra attività di malattia e BMD (9, 11, 12, 22), ma ciò potrebbe dipendere dall'inadeguato disegno cross-sectional.
In una malattia come il LES caratterizzata da fluttuazioni dell'attività di malattia è probabilmente necessario valutare longitudinalmente molteplici indici od il numero di "flares": in effetti questi ultimi sono stati visti correlarsi alla perdita ossea (23). La nefrite lupica e la perdita correlata di funzione renale possono accelerare la perdita ossea (9), a causa della compromessa attivazione della vitamina D e dell'iperparatiroidismo secondario. Il possibile ruolo osteopenizzante nel LES degli autoanticorpi è poco studiato: non è stata trovata alcuna correlazione della BMD con gli anti-dsDNA, mentre è stata riportata una correlazione positiva con gli anti-Sm e negativa con gli anti-Ro (25).
Come nell'artrite reumatoide l'eventuale positività per gli APCA nel LES sembra essere un marker di artrite erosiva (26) e recentemente è stata descritta una significativa associazione anche degli

anti-CarP con il danno osseo erosivo in corso di LES (27). Non è noto se questa correlazione vi sia nel LES anche con la BMD, come da noi osservato nell'artrite reumatoide (28). Numerosi studi hanno descritto un'aumentata prevalenza della carenza di vitamina D nei pazienti affetti da LES (29-31), che è stata vista correlarsi a perdita ossea (11, 32). Diversi fattori possono giustificare un deficit di vitamina D in corso di LES: la fotosensibilità e l'uso raccomandato di creme solari (33), la compromissione renale (31, 35), l'attività di malattia (34), l'uso di farmaci interferenti con il metabolismo della vitamina D come glucocorticoidi (31) e, forse, idrossiclorochina (12,29,36). Tra i fattori di rischio ormonali vanno considerati i frequenti periodi di amenorrea ed i bassi livelli di androgeni surrenalici come il deidroepiandrosterone (DHEA) (37), dimostratosi correlato a ridotta BMD (38).

Tra i farmaci osteopenizzanti va ricordato il frequente uso di glucocorticoidi: due studi prospettici dimostrano che la perdita ossea si verifica prevalentemente per dosaggi di almeno 7,5 mg di prednisone/die (23, 32). L'effetto dell'idrossiclorochina sulla massa ossea in corso di LES non è chiaro perché i risultati degli studi disponibili sono contradditori (12,1 5, 23, 25, 32). Sono attualmente pochi gli studi che hanno valutato l'epidemiologia delle fratture in corso di LES e sono limitati dalla valutazione delle sole fratture sintomatiche e dalla disomogeneità dei risultati legati al livello del punto di osservazione.

Stimano nel LES un aumento dell'incidenza di fratture sintomatiche variabile tra 1,2-4,7 volte (2-4, 39, 40). Trattasi prevalentemente di fratture di femore o vertebrali (40). I fattori di rischio clinici sono gli attacchi epilettici o storia di ictus, probabilmente a causa dell'aumentato rischio di caduta e dell'uso di antiepilettici e anticoagulanti, come osservato in uno studio italiano (16). Tra i farmaci anche l'uso della ciclofosfamide è stato visto rappresentare un fattore di rischio indipendente per fratture di femore (41).

Studi di coorte hanno riportato una prevalenza di fratture sintomatiche in pazienti affetti da LES tra il 4,4 ed il 18,8% (2, 8, 11, 13, 16, 42-46); trattasi prevalentemente di fratture di femore, vertebre, costole, piedi, calcagno ed arti. Altri fattori di rischio clinici per fratture sintomatiche sono l'età, la durata di malattia, l'uso di alcool, l'uso di corticosteroidi, l'etnia afro-americana, lo stato postmenopausale, l'obesità, il fumo, l'insufficienza renale, la sindrome di Raynaud, la presenza di lupus anticoagulant e la ridotta BMD (2-4, 8, 16, 42-46). Un approfondimento particolare meritano le fratture vertebrali. Sono disponibili pochi studi e spesso limitati alle sole sintomatiche, quando è noto che gran parte delle fratture vertebrali sfuggono all'attenzione clinica, seppur anche queste notoriamente associate ad uno scadimento della qualità di vita, ad un aumento del rischio di rifrattura (43) e ad un'aumentata mortalità. Riportano un odds ratio tra 2,2 e 4 nei pazienti affetti dal LES rispetto ai controlli (4, 40, 47). La prevalenza di almeno una frattura vertebrale, in gran parte di grado lieve e localizzata nel tratto dorsale, è variamente stimata tra il 14 ed il 50%, nonostante trattasi di una popolazione di pazienti relativamente giovane (32-48 anni) (11, 43, 48-53).

In uno studio prospettico di otto anni è stata riportata un'incidenza annuale di nuove fratture morfometriche vertebrali pari a 3,5 per 100 pazienti-anno (54). Età, anni dalla menopausa, elevato BMI, sesso maschile, uso di boli di metilprednisolone, precedenti fratture e basso BMD sono stati visti associarsi ad una maggiore prevalenza di fratture vertebrali. Da segnalare che non tutti gli studi hanno osservato una significativa correlazione tra BMD e fratture vertebrali nei pazienti lupici (11, 16, 53) e che alcuni riportano una BMD normale nel 29-35% dei pazienti con una o più fratture vertebrali (49, 50). Questa discrepanza è giustificabile con i limiti della dual energy X-ray absorprtiometry (DXA), gravata da pitfalls e dall'incapacità di valutare alcune delle caratteristiche dell'osso correlate alla sua resistenza. Il ricorso alla tomografia quantitativa periferica ad alta risoluzione (HR-pQCT) potrebbe consentire una valutazione più accurata della microarchitettura dell'osso ed in effetti con questa metodica è stata documentata una ridotta resistenza in pazienti affetti da LES (55, 56).

L'altra possibile causa della discrepanza tra BMD e fratture va ricercata nell'eziologia multifattoriale delle fratture vertebrali, in particolare nel LES nel quale oltre ai classici fattori di rischio entrano in gioco importanti cofattori come l'uso di corticosteroidi (2, 4, 39, 57-59) e probabilmente, anche se non ancora dimostrato, l'aumentato rischio di caduta correlabile alle manifestazioni neurologiche, alla fatigue, alla disabilità ed all'elevata prevalenza di frailty (60, 61). Da qui l'importanza nei pazienti con LES di valutare sia la BMD che la morfometria vertebrale, per quest'ultima

eventualmente utilizzando la stessa tecnica DXA in alternativa alla RX tradizionale. I costi correlati all'osteoporosi ed alle fratture in corso di LES sono rilevanti, in particolare perché rappresentano la più frequente complicanza del trattamento steroideo (62), tuttora utilizzato nel 35-50% dei pazienti con LES lieve e nel 90-95% di quelli con LES moderato o grave. Negli Stati Uniti si stima in 4170 dollari il costo della gestione dell'osteoporosi ed in 8220 dollari il costo di una frattura in un paziente affetto da LES, escluso il costo dei farmaci, da cui l'importanza in particolare di ridurre l'uso di corticosteroidi mediante il ricorso a trattamenti "steroid-sparing".

BIBLIOGRAFIA

1. Rees F, Doherty M, Grainge M, Lanyon P, Davenport G, Zhang W. The burden of comorbidity in systemic lupus erythematosus in the United Kingdom 1999-2012. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; 68: 819-27.
2. Ramsey-Goldman R, Dunn JE, Huang CF, Dunlop D, Rairie JE, Fitzgerald S, Manzi S. Frequency of fractures in women with systemic lupus erythematosus: comparison with United States population data. Arthritis Rheum. 1999; 42: 882-90.
3. Rhew EY, Lee C, Eksarko P, Dyer AR, Tily H, Spies S, Pope RM, Ramsey-Goldman R. Homocysteine, bone mineral density, and fracture risk over 2 years of follow-up in women with and without systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2008; 35: 230-6.
4. Ekblom-Kullberg S, Kautiainen H, Alha P, Leirisalo-Repo M, Julkunen H Frequency of and risk factors for symptomatic bone fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Scand J Rheumatol. 2013; 42: 390-3.
5. Bultink IEM Osteoporosis and fractures in systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 2-8.
6. Lee JJY, Aghdassi E, Cheung AM, Morrison S, Cymet A, Peeva V, Neville C, Hewitt S, DaCosta D, Pineau C, Pope J, Fortin PR. Ten-year absolute fracture risk and hip bone strength in Canadian women with systemic lupus erythematosus. J Rheumato. 2012; 39: 1378-84.
7. Schmajuk G, Yelin E, Chakravarty E, Nelson LM, Panopalis P, Yazdany J. Osteoporosis screening, prevention, and treatment in systemic lupus erythematosus: application of the systemic lupus erythematosus quality indicators. Arthritis Care Res. 2010; 62: 993-1001.
8. Petri M Musculoskeletal complications of systemic lupus erythematosus in the Hopkins Lupus Cohort: an update. Arthritis Care Res. 1995; 8: 137-45.
9. Almehed K, Forsblad d'Elia H, Kvist G, Ohlsson C, Carlsten H. Prevalence and risk factors of osteoporosis in female SLE patients: extended report. Rheumatology. 2007; 46: 1185-90.
10. Cramarossa G, Urowitz MB, Su J, Gladman D, Touma Z. Prevalence and associated factors of low bone mass in adults with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2017; 26: 365-72.
11. Bultink IEM, Lems WF, Kostense PJ, Dijkmans BAC, Voskuyl AE. Prevalence of and risk factors for low bone mineral density and vertebral fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2005; 54: 2044-50.
12. Lakshminarayanan S, Walsh S, Mohanraj M, Rothfield N Factors associated with low bone mineral density in female patients with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2001; 28: 102-8.
13. Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2005; 64: 111-3.
14. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Chadha AB, Manzi S, Spies S, Ramsey-Goldman R. Association between African American race/ethnicity and low bone mineral density in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2007; 57: 585-92.
15. Mok CC, Ying SK, To CH, Ma KM. Bone mineral density and body composition in men with systemic lupus erythematosus: a case control study. Bone. 2008; 43: 327-31.
16. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M, Di Munno O, Mosca M. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus Sci Med. 2016; 3: e000098.
17. Svenungsson E, Fei GZ, Jensen-Urstad K, de Faire U, Hamsten A, Frostegard J. TNF-a: a link between hypertriglyceridaemia and inflammation in SLE patients with cardiovascular disease. Lupus. 2003; 12: 454-61.
18. Frostegard J, Svenungsson E, Wu R, Gunnarsson I, Lundberg IE, Klareskog L, Horkko¨ S, Witztum JL. Lipid peroxidation is enhanced in patients with systemic lupus erythematosus and is associated with arterial and renal disease manifestations. Arthritis Rheum. 2005; 52: 192-200.
19. Moerman EJ, Teng K, Lipschitz DA, Lecka-Czernik B. Aging activates adipogenic and suppresses osteogenic programs in mesenchymal marrow stroma/stem cells: the role of PPAR-c2 transcription factor and TGF-b/BMP signaling pathways. Aging Cell 2004; 3: 379-89.
20. Teichmann J, Lange U, Stracke H, Federlin K, Bretzel RG. Bone metabolism and bone mineral density of systemic lupus erythematosus at the time of diagnosis. Rheumatol Int. 1999; 18: 137-40.
21. Guo Q, Fan P, Luo J, Wu S, Sun H, He L, Zhou B. Assessment of bone mineral density and bone metabolism in young male adults recently diagnosed with systemic lupus erythematosus in China. Lupus. 2017; 26: 289-93.
22. Mendoza-Pinto C, Garcia-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, Escarcega RO, Jimenez-Hernandez M, Etchegaray-Morales I, Soto- Vega E, Munoz-Guarneros M, Lopez-Colombo A, Deleze´-Hinojosa M, Cervera R.

Risk factors for low bone mineral density in pre-menopausal Mexican women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2009; 28: 65-70.
23. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, Li EK, Tam LS. Bone mineral density change in systemic lupus erythematosus: a 5-year followup study. J Rheumatol. 2014; 41: 1990-7.
24. Cameron JS. Lupus nephritis. J Am Soc Nephrol. 1999; 10: 413-24.
25. Mok CC, Mak A, Ma KM. Bone mineral density in postmenopausal Chinese patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2005; 14: 106-12.
26. Budhram A, Chu R, Rusta-Sallehy S, Ioannidis G, Denburg JA, Adachi JD, Haaland DA. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody as a marker of erosive arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Lupus. 2014; 23: 1156-63.
27. Ceccarelli F, Perricone C, Colasanti T, Massaro L, Cipriano E, Pendolino M, Natalucci F, Mancini R, Spinelli FR, Valesini G, Conti F, Alessandri C. Anti-carbamylated protein antibodies as a new biomarker of erosive joint damage in systemic lupus erythematosus. Arthritis Res Ther. 2018; 20: 126.
28. Orsolini G, Caimmi C, Viapiana O, Idolazzi L, Fracassi E, Gatti D, Adami G, Rossini M. Titer-Dependent Effect of Anti-Citrullinated Protein Antibodies on Systemic Bone Mass in Rheumatoid Arthritis Patients. Calcif Tissue Int. 2017; 101: 17-23.
29. Huisman AM, White KP, Algra A, Harth M, Vieth R, Jacobs JW, Bijlsma JW, Bell DA Vitamin D levels in women with systemic lupus erythematosus and fibromyalgia. J Rheumatol. 2001; 28: 2535-9.
30. Borba VZ, Vieira JG, Kasamatsu T, Radominski SC, EL Sato, Lazaretti-Castro M Vitamin D deficiency in patients with active systemic lupus erythematosus. Osteoporos Int. 2009; 20: 42733.
31. Toloza SM, Cole DE, Gladman DD, Ibanez D, Urowitz M. Vitamin D insufficiency in a large female SLE cohort. Lupus 2010; 19: 13-9.
32. Jacobs J, Korswagen LA, Schilder AM, van Tuyl LH, Dijkmans BA, Lems WF, Voskuyl AE, Bultink IE. Six year followup study of bone mineral density in patients with systemic lupus erythematosus. Osteoporos Int: 2013; 24: 1827-33.
33. Kamen DL, Cooper GS, Bouali H, Shaftman SR, Hollis BW, Gilkeson GS. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus. Autoimmun Rev. 2006; 5: 114-7.
34. Matsuoka LY, Wortsman J, Hanifan N, Holick MF. Chronic sunscreen use decreases circulating concentrations of 25-hydroxyvitamin D: a preliminary study. Arch Dermatol. 1988; 124: 1802-4.
35. Petri M, Bello KJ, Fang M, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. Modest association with disease activity and the urine protein-to-creatine ratio. Arthritis Rheum. 2013; 65: 1865-71.
36. Ruiz-Irastorza G, Egurbide MV, Olivares N, Martinez-Berriotxoa A, Aguirre C. Vitamin D deficiency in systemic lupus erythematosus: prevalence, predictors and clinical consequences. Rheumatology. 2008; 47: 920-3.
37. Lahita RG, Bradlow HL, Ginzler E, Pang S, New M. Low plasma androgens in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1987; 30: 241-8.
38. Formiga F, Moga I, Nolla JM, Navarro MA, Bonnin R, Roig- Escofet D. The association of dehydroepiandrosterone sulphate levels with bone mineral density in systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol. 1997; 15: 387-92.
39. Bultink IE, Harvey NC, Lalmohamed A, Cooper C, LemsWF, van Staa TP, de Vries F. Elevated risk of clinical fractures and associated risk factors in patients with systemic lupus erythematosus versus matched controls: a population-based study. Osteoporos Int. 2014; 25: 1275-83.
40. Wang X, Yan S, Liu C, Xu Y, Wan L, Wang Y, Gao W, Meng S, Liu Y, Liu R, Xu D. Fracture risk and bone mineral density levels in patients with systemic lupus erythematosus: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2016; 27: 1413-23.
41. Wang SH, Chang YS, Liu CJ, Lai CC, Chen WS, Chen TJ, Wang SJ. Association of systemic lupus erythematosus with a higher risk of cervical but not trochanteric hip fracture: a nationwide population-based study. Arthritis Care Res. 2013; 65: 1674-81.
42. Zhu TY, Griffith JF, Au SK, Tang XL, Kwok AW, Leung PC, Li EK, Tam LS. Incidence and risk factors for nonvertebral and vertebral fracture in female Chinese patients with systemic lupus erythematosus: a five-year cohort study. Lupus. 2014; 23: 854-61.
43. Rentero ML, Amigo E, Chozas N, Ferna´ndez Prada M, Silva-Fernandez L, Abad Hernandez MA, Rodriguez Barrera JM, del Pino-Montes J. GHDP study group Prevalence of fractures in women with rheumatoid arthritis and/or systemic lupus erythematosus on chronic glucocorticoid therapy. BMC Musculoskelet Disord. 2015; 16: 300.
44. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Ramsey-Goldman R. Self-reported fractures and associated factors in women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol 2007; 34: 2018-23.
45. Fangtham M, Petri M. Predictors of osteoporotic fractures in SLE [abstract]. Arthritis Rheum. 2009; 60 (Suppl. 10): 298.
46. Salman-Monte TC, Torrente-Segarra V, Munoz-Ortego J, Mojal S, Carbonell-Abello´ J. Prevalence and predictors of low bone density and fragility fractures in women with systemic lupus erythematosus in a mediterranean region. Rheumatol Int. 2015; 35: 509-15.
47. Weiss RJ, Wick CM, Ackermann PW, Montgomery SM. Increased fracture risk in patients with rheumatic disorders and other inflammatory diseases: a case control study with 53.108 patients with fractures. J Rheumatol. 2010; 37: 2247-50.
48. Borba VZ, Matos PG, da Silva Viana PR, Fernandes A, Sato EI, Lazaretti-Castro M. High prevalence of vertebral deformity in premenopausal systemic lupus erythematosus patients. Lupus. 2005; 14: 529-33.

49. Mendoza-Pinto C, Garcıa-Carrasco M, Sandoval-Cruz H, Munoz- Guarneros M, Escarcega RO, Jimenez-Hernandez M, Munguıa-Realpozo P, Sandoval-Cruz M, Deleze´-Hinojosa M, Lopez-Colombo A, Cervera R. Risk factors of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus. Clin Rheumatol. 2009; 28: 579-85.
50. Li EK, Tam LS, Griffith JF, Zhu TY, Li TK, Li M, Wong KC, Chan M, Lam CW, Chu FS, Wong KK, Leung PC. Kwok High pevalence of asymptomatic vertebral fractures in Chinese women with systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 2009; 36: 1646-52.
51. Almehed K, Hetenyi S, Ohlsson C, Carlsten H, Forsblad-d'Elia H. Prevalence and risk factors of vertebral compression fractures in female SLE patients. Arthritis Res Ther. 2010; 12: R153.
52. Garcia-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Riebeling C, Sandoval-Cruz M, Nava A, Etchegaray-Morales I, Jimenez-Hernandez M, Montiel-Jarquın A, Lopez-Colombo A, Cervera R Influence of prevalent vertebral fractures on the quality of life in patients with systemic lupus erythematosus. Isr Med Assoc J. 2011; 13: 333-7.
53. Furukawa M, Kiyohara C, Horiuchi T, Tsukamoto H, Mitoma H, Kimoto Y, Uchino A, Nakagawa M, Oryoji K, Shimoda T, Harada M, Akashi K. Prevalence and risk factors of vertebral fracture in female Japanese patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol. 2013; 23: 765-73.
54. Garcıa-Carrasco M, Mendoza-Pinto C, Leon-Vazquez ML, Mendez-Martınez S, Etchegaray-Morales I, Montiel-Jarquın A, Enriquez-Guerra MA, Munoz-Guarneros M, Galvez-Romero JL, Soto-Santillan P, Cervera R. Incidence of vertebral fractures in women with systemic lupus erythematosus after 8 years of follow up. Calcif Tissue Int. 2017; 101: 291-9.
55. Hansen S, Gudex C, Ahrberg F, Brixen K, Voss A. Bone geometry, volumetric bone mineral density, microarchitecture and estimated bone strength in Caucasian females with systemic lupus erythematosus. A cross-sectional study using HR-pQCT. Calcif Tissue Int. 2014; 95: 530-9.
56. Zhu TY, Griffith JF, Qin L, Hung VWY, Fong TN, Au SK, Tang XL, Kun EW, Kwok AW, Leung PC, Li EK, Tam LS. Cortical thinning and progressive cortical porosity in female patients with systemic lupus erythematosus on long-term glucocorticoids: a 2-year case-control study. Osteoporos Int. 2015; 26: 1759-71.
57. Van Staa TP, Laan RF, Barton IP, Cohen S, Reid DM, Cooper C. Bone density threshold and other predictors of vertebral fracture in patients receiving oral glucocorticoid therapy. Arthritis Rheum. 2003; 48: 3224-9.
58. Al Sawah S, Zhang X, Zhu B, Magder LS, Foster SA, Iikuni N, Petri M. Effect of corticosteroid use by dose on the risk of developing new organ damage over time in systemic lupus erythematosus- The Hopkins Lupus Cohort. Lupus Sci Med. 2015; 2: e000066.
59. Ruiz-Arruza I, Ugarte A, Cazebas-Rodriguez I, Medina JA, Moran MA, Ruiz-Irastorza G. Glucocorticoids and irreversible damage in patients with systemic lupus erythematosus. Rheumatology. 2014; 53: 1470-6.
60. Andrews JS, Trupin L, Schmajuk G, Barton J, Margaretten M, Yazdany J, Yelin EH, Katz PP. Muscle strength, muscle mass, and physical disability in women with systemic lupus erythematosus. Arthritis Care Res (Hoboken). 2015; 67: 1070-7.
61. Katz PP, Andrews J, Yazdany J, Schmajuk G, Trupin L, Yelin E. Is frailty a relevant concept in SLE? Lupus Sci Med. 2017; 4: e000186.
62. Petri M, Bechtel B, Dennis G, Shah M, McLaughlin T, Kan H, Molta C. Burden of corticosteroid use in patients with systemic lupus erythematosus: results from a Delphi panel. Lupus. 2014; 23: 1006-13.

MISURA DELLA DENSITÀ OSSEA MEDIANTE LA TECNICA REMS E DXA IN PAZIENTI AFFETTE DA OSTEOPOROSI CON E SENZA FRATTURE

M.D. TOMAI PITINCA, V. FRANCOLINI, S. GONNELLI, R. NUTI, C. CAFFARELLI

Policlinico Le Scotte, Dipartimento di Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze. A.O.U. Siena

Background e scopo del lavoro. Le principali tecniche per la diagnosi dell'osteoporosi considerano i siti di riferimento "assiali": collo del femore e vertebre lombari. La tecnica più utilizzata per indagare tali regioni anatomiche è la DXA ("Dual X-ray Absorptiometry"), il cui uso è tuttavia limitato a causa della presenza dei raggi X. Il presente lavoro è focalizzato sull'impiego di una innovativa tecnica ecografica per la densitometria ossea, nota come REMS ("Radiofrequency Echographic Multi- Spectrometry") in donne affette da osteoporosi con e senza fratture.
Materiali e Metodi. Sono state reclutate 90 pazienti di sesso femminile (età 45-75 anni) afferite all'ambulatori dell'osteoporosi. Tutte le pazienti avevano effettuato un esame densitometrico a livello del rachide lombare e a livello femorale (collo femorale e femore totale). Le pazienti sono state sottoposte a livello del rachide lombare e del femore prossimale ad una scansione ecografica con tecnica REMS.
Risultati. I valori di T-score sono risultati ridotti nelle pazienti che presentavano fratture rispetto alle non fratturate a livello del rachide lombare e delle sottoregioni femorali ($p<0.01$). Allo stesso modo anche i valori di REMS sono risultati significativamente ridotti nelle pazienti che presentavano fratture rispetto a quelle senza fratture ($p<0.01$).
Conclusioni. I nostri dati dimostrano come sia DXA che REMS siano in grado di discriminare le pazienti con e senza fratture. Sono necessari ulteriori studi per confermare la capacità della tecnica REMS per la valutazione ossea nei pazienti fratturati.

Keywords: *Densitometria REMS, Fratture, Femore e Colonna.*

VENERDÌ 23 NOVEMBRE 2018

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: C. Baldini (Pisa)*, R. Gerli* (Perugia)

- Il rischio di linfoma nella sindrome di Sjögren:
  spunti per una medicina personalizzata
  Relatore: *S. De Vita* (Udine)

- Il rischio cardiovascolare nella sindrome di Sjögren:
  spunti per una medicina personalizzata
  Relatore: *E. Bartoloni Bocci* (Perugia)

- AENEAS e il cavallo di Troia delle miositi: diagnosi difficili e trattamenti off-label
  Relatore: *L. Cavagna* (Pavia)

- Caso Clinico - la miopatia da statina
  Relatore: *L. Quartuccio* (Udine)

IL RISCHIO DI LINFOMA NELLA SINDROME DI SJÖGREN: SPUNTI PER UNA MEDICINA PERSONALIZZATA

S. DE VITA

Udine

Non pervenuto.

IL RISCHIO CARDIOVASCOLARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN: SPUNTI PER UNA MEDICINA PERSONALIZZATA

E. BARTOLONI BOCCI, A. ALUNNO, V. VALENTINI, F. LUCCIOLI, M.C. LEONE, G. CAFARO, E. MARCUCCI, A.F. BONIFACIO, R. GERLI

Struttura di Reumatologia, Università di Perugia

L'evidenza che anche i pazienti affetti da sindrome di Sjögren (SS), al pari di soggetti affetti da artrite reumatoide (AR), lupus eritematoso sistemico (LES) e sclerosi sistemica (SSc), presentano un aumentato rischio di aterosclerosi precoce e di eventi cardiovascolari (CV) rispetto alla popolazione generale è andata progressivamente consolidandosi grazie alla pubblicazione, negli ultimi anni, di numerosi studi condotti anche su ampie popolazioni. La complessità della patogenesi della malattia e la sempre maggiore caratterizzazione della SS come patologia sistemica con rilevanti manifestazioni extra-ghiandolari che hanno notevole impatto sulla qualità di vita del paziente rendono ragione, in parte, della evidenza dell'aumentato rischio di manifestazioni CV (1). Una recente meta-analisi di 10 studi osservazionali su più di 160.000 soggetti ha chiaramente dimostrato che l'incremento di tale rischio è principalmente associato ad una maggiore prevalenza di infarto acuto del miocardio e di cardiopatia ischemica cronica (2). Tale evidenza è rilevante se si considera che la SS, a differenza delle altre condizioni, pur essendo caratterizzata da frequente impegno extra-ghiandolare, ha in genere un decorso relativamente benigno che non richiede, nella maggior parte dei casi, l'inserimento di una terapia immunosoppressiva cronica o corticosteroidea ad alte dosi che potrebbe contribuire, sia direttamente che indirettamente, all'aumentato rischio CV. Inoltre, la patologia condivide numerosi aspetti immunopatogenetici, sierologici e clinici sia con l'AR, come l'infiammazione cronica, la positività del fattore reumatoide e l'interessamento articolare, che con il LES, come l'aumentata produzione di immunoglobuline, la leucopenia e la presenza di autoanticorpi. È peraltro interessante che, a differenza dell'AR e del LES in cui l'infiammazione cronica svolge un ruolo determinante sia nella patogenesi che nel danno aterosclerotico, nella SS, al pari della SSc, lo stato infiammatorio cronico sembra avere meno impatto sulla patogenesi della malattia (3, 4). Tutto ciò rende pertanto la SS un modello unico per analizzare gli eventi patogenetici che sottendono il rischio di aterosclerosi accelerata e di aumentato rischio di eventi CV che caratterizzano tali condizioni infiammatorie croniche ed autoimmuni sistemiche.

I meccanismi patogenetici implicati nel danno aterosclerotico precoce nella SS sono molteplici ed il contributo di ciascuno di questi è ancora in fase di studio. Sicuramente, al pari di quanto dimostrato nelle altre patologie autoimmuni sistemiche, in cui il danno aterosclerotico sembra intervenire già in fasi precoci di malattia (5), anche nella SS è possibile identificare una stretta compartecipazione di più meccanismi, tra cui i tradizionali fattori di rischio CV, la disregolazione del sistema immune, lo stress ossidativo e l'infiammazione cronica. La malattia, inoltre, sembra essere di per sé stessa un fattore di rischio indipendente di aterosclerosi accelerata anche se rimane ancora da definire quanto ciascuno di questi fattori agisca più o meno precocemente nel corso della malattia e quale sia il peso di ognuno nel determinismo del danno aterosclerotico precoce (6-8). Tuttavia, la definitiva dimostrazione, in numerosi studi, di una aumentata prevalenza di aterosclerosi subclinica in pazienti con SS rispetto alla popolazione generale di pari età induce ad ipotizzare che l'accelerazione dei processi di aterosclerosi a carico della parete endoteliale rappresenti uno dei *primum movens* della sequenza di eventi che verosimilmente condurrà all'aumentato rischio di eventi CV clinicamente manifesti. In tale contesto, il danno aterosclerotico subclinico dimostrato in pazienti con SS sembra caratterizzato sia da un processo precoce di alterata funzionalità endoteliale potenzialmente reversibile, come dimostrato dall'aumentata

prevalenza disfunzione endoteliale o di maggiore rigidità della parete aortica, sia da una aumentata prevalenza di un danno organico della parete vasale misurato in termini di aumentato spessore medio-intimale carotideo o di formazione di placche aterosclerotiche (7, 9-13). La dimostrazione, in studi su coorti meno numerose, di un alterato *ankle-brachial index*, in particolare in paziente con malattia di lunga durata, e di una ridotta *coronary flow reserve* supporta ulteriormente l'ipotesi di un danno endoteliale precoce, potenzialmente interessante anche la circolazione coronarica, in tali pazienti (14, 15). I meccanismi determinanti tale danno della parete vasale sono, come detto, molteplici e la loro identificazione sarebbe di sicura importanza nell'ottica di una più accurata valutazione del fenotipo di malattia associato a maggior rischio CV. L'analisi dei risultati ottenuti dagli studi condotti su tali pazienti ha consentito di identificare alcuni fattori che potenzialmente potrebbero contribuire all'aumentato rischio di aterosclerosi accelerata e, quindi, di eventi CV. Questo condurrebbe alla più precisa identificazione del paziente ad aumentato rischio CV e quindi alla possibilità di introdurre procedure atte alla prevenzione o, potenzialmente, al trattamento dei fattori identificati come patogenetici nell'ambito del processo aterosclerotico.

FATTORI TRADIZIONALI DI RISCHIO CV

I tradizionali fattori di rischio CV, come il fumo, il diabete mellito (DM), l'ipertensione, la dislipidemia, l'obesità, svolgono un ruolo centrale nel determinismo del rischio CV nella popolazione generale. Analogamente, tali fattori, oltre ad avere una aumentata prevalenza nei pazienti con AR e LES rispetto alla popolazione generale, sembrano svolgere un ruolo diretto importante nella patogenesi del danno aterosclerotico e sono direttamente associati all'aumentato rischio di eventi CV in tali pazienti (16, 17). Studi pubblicati negli ultimi anni hanno evidenziato che tali fattori di rischio tradizionali hanno rilevante impatto anche nei pazienti con SS (18). In particolare, tre studi condotti su ampie coorti di pazienti affetti da SS hanno evidenziato una aumentata prevalenza di alcuni fattori tradizionali di rischio CV, in particolare ipertensione e dislipidemia, nei soggetti con SS rispetto alla popolazione generale anche se differenze nella metodologia degli studi, nelle caratteristiche dei pazienti arruolati e nella definizione del fattore di rischio utilizzata nei criteri di inclusione rendono difficile una corretta analisi e comparazione dei risultati (19-21).

Tra i classici fattori di rischio CV, l'ipertensione svolge sicuramente un ruolo centrale nella induzione e perpetuazione del rischio aterosclerotico. Inoltre, alla base di tale condizione sono stati dimostrati meccanismi patogenetici immuno-mediati ed infiammatori cronici analoghi a quelli che sottendono la patogenesi delle patologie autoimmuni croniche e ciò spiega, almeno in parte, la stretta correlazione tra le due condizioni (22). Lo stimolo ipertensivo sulla parete endoteliale, infatti, induce l'espressione di *tool-like receptors* sulle cellule endoteliali, la iperproduzione di citochine che inducono il reclutamento delle cellule infiammatorie nella parete vasale e l'attivazione del sistema immune adattativo, con conseguente danno endoteliale. È di rilievo l'evidenza che nei pazienti con malattie autoimmuni sistemiche l'ipertensione è significativamente associata ad aterosclerosi accelerata, disfunzione ventricolare sinistra e maggiore incidenza di eventi CV, molti dei quali anche nei primi anni dopo la diagnosi, rispetto ai pazienti normotesi (22, 23). L'ipertensione nei pazienti con SS ha una prevalenza piuttosto ampia, dal 13% al 52%, e, in alcuni tali studi, significativamente maggiore rispetto ai controlli (21, 22, 24, 25). Tale ampio range di variabilità può essere spiegato, almeno in parte, dalla diversa definizione di ipertensione utilizzata nei vari studi, dalle differenti terapie concomitanti, dalla diversa etnia delle popolazioni arruolate e dal *bias* rappresentato dal fatto che la maggior parte dei pazienti affetti da SS è di sesso femminile. Nel sesso femminile, infatti, si osserva una maggiore prevalenza di ipertrofia ventricolare sinistra ed un minore adattamento della funzionalità e contrattilità miocardica alle variazioni pressorie e all'introduzione di una terapia anti-ipertensiva rispetto al sesso maschile. Inoltre, un dato interessante emerso dall'analisi di questi studi è che la prevalenza dell'ipertensione è significativamente aumentata anche nei pazienti con SS con meno di 50 anni rispetto a soggetti sani di pari età ed indipendentemente dalla terapia steroidea assunta, suggerendo che numerosi meccanismi strettamente dipendenti dalla malattia possono interagire nel determinismo dell'incremento dei valori pressori nei soggetti con SS (21).

Tra tutti i tradizionali fattori di rischio CV, l'ipertensione è inoltre quello che ha un maggiore impatto anche sull'*outcome* CV nei pazienti con SS.

In numerosi studi l'ipertensione o i valori pressori medi sono risultati predittori indipendenti di aumentata prevalenza di aterosclerosi subclinica, in particolare di *aortic stiffness* e della presenza di placche aterosclerotiche (6, 12), e di un rischio maggiore di eventi CV (20, 21, 25). Ne consegue che l'ipertensione dovrebbe essere considerato un fattore rilevante di rischio CV in corso di SS e che è necessario di effettuare uno stretto controllo dei valori pressori in tali pazienti al fine di ottimizzare una terapia mirata, anche in considerazione dell'evidenza che, come dimostrato nei pazienti con AR, l'ipertensione è spesso scarsamente diagnosticata e non adeguatamente trattata nei pazienti affetti da SS (21). Al pari dell'ipertensione, anche la prevalenza del DM è caratterizzata da un ampio range di variabilità, oscillante dallo 0% al 28% e, in alcuni studi, tale prevalenza è risultata significativamente maggiore rispetto alla popolazione di controllo (20, 25, 26). Anche in questo caso, la diversa definizione di DM adottata negli studi rappresenta un fattore in grado di spiegare tale ampio range di variabilità. Altri elementi da considerare sono la differente etnia dei pazienti, il diverso background genetico delle popolazioni arruolate e la diversa prevalenza della terapia corticosteroidea in atto al momento dell'arruolamento, senza considerare l'interferenza della terapia con idrossiclorochina di cui è noto l'effetto positivo sul profilo metabolico. Tuttavia, la presenza di DM nei pazienti con SS non sembra esercitare un significativo impatto sul rischio di eventi CV (22, 23).

L'analisi del profilo lipidico caratterizzante i pazienti affetti da SS ha messo in evidenza interessanti risultati. In genere, tali pazienti presentano livelli di colesterolo totale normali o aumentati, ipertrigliceridemia e livelli ridotti della frazione HDL rispetto a controlli sani (6, 7, 11, 12, 24). È stata evidenziata una interessante correlazione tra alcuni *markers* immunologici caratteristici della malattia ed il peculiare profilo lipidico caratterizzante la SS. In particolare, è stato dimostrato che i pazienti con positività per anti-SSA/Ro ed anti-SSB/La presentano livelli minori di colesterolo totale e colesterolo HDL rispetto ai pazienti sieronegativi (27, 28). Inoltre, una maggiore frequenza di positività per anticorpi anti-nucleo, marker di iperattività del sistema immune, e livelli più alti della velocità di eritrosedimentazione, segno indiretto di stato infiammatorio cronico, sono stati evidenziati in pazienti con SS ed ipertrigliceridemia rispetto ai pazienti con livelli sierici di trigliceridi nella norma (21). Infine, l'evidenza di una associazione tra l'aumentata concentrazione sierica di immunoglobuline G, marcatore di iperreattività B cellulare, ed i livelli di colesterolo totale ed HDL supporta ulteriormente l'ipotesi di una stretta associazione tra il profilo lipidico di questi pazienti ed il *background* immunologico ed infiammatorio che caratterizza tale patologia ed apre interessanti scenari nell'ottica dell'identificazione del paziente a maggior rischio CV (9). Questo appare ancora più rilevante se si considera che l'alterato profilo lipidico caratterizzante tali pazienti è risultato, in numerosi studi, significativamente associato a maggiore prevalenza di *aortic stiffness* e di formazione di placche aterosclerotiche oltre che a maggiore rischio di eventi CV (6, 12, 22, 25).

L'obesità ed il fumo di sigaretta, al contrario, sembrano esercitare un ruolo minore nel determinismo del rischio CV in corso di SS. Entrambi i fattori, infatti, hanno una minore prevalenza in tali pazienti rispetto alla popolazione generale, a suggerire, come nell'AR, che un più basso *body mass index* (BMI) possa riflettere lo stato infiammatorio cronico. L'obesità potrebbe però avere un ruolo nel rischio aterosclerotico se considerata nell'ambito della sindrome metabolica. Pazienti con SS e sindrome metabolica hanno un BMI maggiore rispetto a pazienti senza sindrome metabolica ed è interessante la dimostrazione che la sindrome metabolica in tali pazienti è associata a più alti livelli di leptina ed interleuchina (IL)-1β, a suggerire una correlazione tra lo stato infiammatorio, di cui la citochina rappresenta un marcatore indiretto, e l'obesità viscerale e la resistenza insulinica, condizioni associate a maggiore produzione di leptina (24).

MARCATORI IMMUNO-MEDIATI E DI DANNO ENDOTELIALE

L'evidenza che il rischio CV in pazienti affetti da SS è aumentato indipendentemente dalla presenza dei tradizionali fattori di rischio e che la malattia stessa è stata dimostrata fattore indipendente di aumentato rischio CV suggerisce che altri meccanismi contribuiscono al danno aterosclerotico (7, 11). Tra i marcatori immunologici specifici della malattia, gli anti-SSA/Ro e SSB/La rappresentano gli anticorpi che identificano una patologia a maggior rischio di interessamento sistemico. La positività per tali anticorpi sembra associata a maggior prevalenza di aterosclerosi subclinica. In particolare,

è stata dimostrata maggiore prevalenza di disfunzione endoteliale, valutata come riduzione della vasodilatazione endotelio-indipendente, in pazienti con positività per anti-SSB/La e per fattore reumatoide e di aumento spessore medio-intimale carotideo in pazienti anti-SSA/Ro positivi (9, 10). La dimostrazione, in una coorte spagnola di circa 40 pazienti, che pazienti con positività per anti-SSB/La presentano maggiore frequenza di normalità dei parametri di *aortic stiffness* rispetto ai soggetti sieronegativi per tale anticorpo è apparentemente in contrasto con i dati precedenti (11). In realtà, l'aumento della rigidità della parete aortica riflette una fase iniziale, e quindi reversibile, di alterazione funzionale del vaso, in genere indotta da condizioni, come osservato in pazienti con polimialgia reumatica, caratterizzate da un rapido incremento dell'infiammazione più che dalla disregolazione del sistema immune (29). Inoltre, in un'ampia coorte di pazienti affetti da SS, i soggetti che avevano presentato eventi CV clinicamente manifesti erano tutti risultati positivi per entrambi gli anticorpi, suggerendo pertanto che tali anticorpi oltre ad identificare una malattia più attiva possono identificare anche i pazienti con più alto rischio CV (21). In tale contesto è interessante sottolineare che anche la leucopenia, indice di malattia più attiva, è indipendentemente associata a maggior rischio di aterosclerosi subclinica e di angina (9, 10, 19).

In aggiunta alla dimostrazione di una patogenesi immuno-mediata del danno aterosclerotico, recenti evidenze suggeriscono anche un potenziale meccanismo di danno diretto sulla parete endoteliale. Alcuni *biomarkers* di danno endoteliale, tra cui *soluble thrombomodulin* (sTM), *nitrotyrosine* e *asymmetric dimethylarginine* (ADMA), sono stati infatti dimostrati essere presenti in maggiore concentrazione nel siero di pazienti con SS rispetto a controlli sani (9, 10, 15). Inoltre, l'evidenza di una aumentata concentrazione di microparticelle endoteliali circolanti nei pazienti con SS, in particolare in quelli con malattia di lunga durata, supporta ulteriormente l'ipotesi di una concomitante frammentazione cronica della parete endoteliale alla base del danno aterosclerotico in tale pazienti (30). Tali molecole, oltre ad essere espressione di un danno diretto della cellula endoteliale, come la sTM, hanno anche azione inibitoria sull'enzima ossido nitrico sintasi, come ADMA, con conseguente attivazione del processo di stress ossidativo che ha un ruolo centrale nell'aterogenesi, in particolare nel processo che porta alla ossidazione delle proteine LDL, costituenti principali della placca aterosclerotica. In tale contesto, l'aumentata espressione sulla membrana delle cellule endoteliali di molecole di adesione, come *intercellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) e *vascular cell adhesion molecule-1* (VCAM-1), dimostrata in tali pazienti può essere espressione di un danno cronico sulla parete con conseguente up-regolazione di tali recettori ed aumentato reclutamento di cellule infiammatorie nello spazio sub-endoteliale, meccanismo fondamentale nell'innesco della cascata degli eventi che caratterizzano il processo aterosclerotico della parete vasale (10).

MARCATORI DI INFIAMMAZIONE CRONICA

Lo stato infiammatorio cronico ha un ruolo rilevante in tutte le fasi del processo aterosclerotico, dall'attivazione dell'endotelio con reclutamento delle cellule infiammatorie nella parete vasale, all'ossidazione delle molecole LDL, fino alla formazione delle *foam cells* e quindi della placca aterosclerotica (31). Tale processo è garantito dall'intervento di numerose molecole pro-infiammatorie ed è interessante notare che l'aterosclerosi e le malattie autoimmuni condividono l'espressione di numerose di queste molecole, come IL-1β, *interferon* (INF)-α, *macrophage inflammatory protein-1* (MIP-1) e *monocyte chemoattractant protein-1* (MCP-1), che hanno un ruolo centrale sia nella patogenesi dell'aterosclerosi che delle patologie autoimmuni stesse (32). Di contro, il fatto che la SS sia caratterizzata, in genere, da un basso grado di flogosi sistemica, come testimoniato dalla frequente normalità della concentrazione sierica di proteina C reattiva (PCR) in tali pazienti, rende più difficile la valutazione del contributo dell'infiammazione cronica al danno aterosclerotico in corso di SS. A sostegno di ciò, nella maggior parte degli studi, la concentrazione della PCR, oltre a non essere aumentata nei pazienti rispetto ai controlli sani, non era associata a maggior rischio di aterosclerosi o di eventi CV, suggerendo che la PCR non è il biomarcatore di flogosi cronica più idoneo nei pazienti con SS (6, 7, 9, 10, 13, 14). È interessante però sottolineare che in un unico studio la concentrazione sierica della PCR risultava predittore indipendente di maggiore *aortic stiffness*, a sostegno del ruolo indipendente svolto dall'infiammazione cronica nel determinismo

di una maggiore rigidità della parete aortica (12). In considerazione di ciò, la ricerca è stata indirizzata all'analisi di altre possibili molecole che potessero avere un ruolo come biomarcatori di infiammazione cronica e di rischio CV in corso di SS. La calprotectina, una molecola ad azione pro-infiammatoria dell'immunità innata in grado di attivare le cellule endoteliali tramite il legame con il *tool-like receptor* 4, è emersa come possibile biomarcatore di aterosclerosi (33). Nei pazienti con SS tale molecola è stata evidenziata sia a livello ghiandolare, dove correla con il focus score, che a livello della circolazione sistemica dove induce la produzione di numerose citochine pro-infiammatorie, tra cui IL-1β, IL-6, TNFα (34). In un recente studio su circa 60 pazienti affetti da SS, i livelli sierici di calprotectina, oltre ad essere aumentati rispetto ai controlli, correlavano all'analisi multivariata con una maggiore prevalenza di placche aterosclerotiche indipendentemente dalla presenza dei fattori di rischio tradizionali, a dimostrazione del possibile ruolo di tale molecole come biomarcatore di rischio aterosclerotico nei pazienti con SS (6). Interessanti risultati, seppur preliminari e da convalidare con ulteriori studi, sono a sostegno di un possibile ruolo svolto da altre molecole infiammatorie come *Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1* (DKK1) e *P2X7 receptor (P2X7R)-Nod-like receptor family protein 3* (*NLRP3) inflammasome complex*. In particolare, DKK1, un inibitore del *Wingless-type (Wnt) signaling pathway,* è overespresso a livello delle cellule endoteliali e della placca aterosclerotica, dove induce il reclutamento piastrinico e facilita la destabilizzazione e la rottura della placca stessa, oltre a risultare predittore indipendente di eventi CV (35, 36). Nei pazienti con SS, tale regolatore del *Wnt signaling pathway* sembra coinvolto nella patogenesi della formazione della placca aterosclerotica (7). Infine, risultati ancora preliminari potrebbero suggerire un interessante ruolo di *NLRP3 inflammasome complex*, una molecola dimostrata ad alta concentrazione a livello della placca aterosclerotica dove induce, tramite la caspasi-1, la produzione di Il-1β e di IL-18 (37). In tale contesto, l'evidenza che *P2X7R-NLRP3 inflammasome complex* può avere un ruolo nell'induzione dell'infiltrato infiammatorio ghiandolare in corso di SS induce ad ipotizzare un interessante legame patogenetico tra l'infiltrato flogistico ghiandolare ed il danno infiammatorio della parete vasale nel processo aterosclerotico nei pazienti con SS (38). L'*uptake* e l'ossidazione delle molecole LDL conduce all'accumulo a livello della parete endoteliale di colesterolo che attiva l'inflammasoma e, di conseguenza, la produzione di IL-1β. Tale processo è strettamente associato allo stress ossidativo e la dimostrazione, nei pazienti con SS, di maggiore concentrazione di nitrotirosina rispetto ai controlli supporta l'esistenza di uno stretto legame tra flogosi cronica e stress ossidativo nella patogenesi del danno aterosclerotico (10).

CONCLUSIONI

Nonostante sia stato dimostrato che i pazienti con SS presentano un maggior rischio di eventi CV rispetto alla popolazione generale, minori e più incerte sono le evidenze sui meccanismi ed i fattori di rischio coinvolti in tale rilevante comorbidità. La mancanza di dati definitivi sul ruolo dei diversi fattori che intervengono nel danno aterosclerotico limita peraltro la possibilità di applicare in tali pazienti un modello di prevenzione e trattamento specifico del rischio CV. In particolare, rimane da definire con maggiore evidenza se la presenza di specifici fattori tradizionali di rischio si associ ad una maggiore prevalenza di aterosclerosi subclinica e a un più alto rischio di eventi CV a lungo termine. Questo condurrebbe alla possibilità di attuare una prevenzione del rischio CV e di poter introdurre terapie specifiche volte al controllo di quello specifico fattore di rischio CV. Altro elemento importante è l'identificazione del fenotipo di paziente a maggior rischio CV sulla base della presenza di specifici biomarcatori di disfunzione del sistema immune, di danno endoteliale e di infiammazione cronica che gli studi al momento pubblicati hanno identificato come potenziali fattori patogenetici nel meccanismo aterosclerotico. Infine, sarà importante analizzare se pazienti con malattia più attiva, con manifestazioni extra-ghiandolari o con maggior danno secondario alla patologia stessa presentino un maggiore rischio di eventi CV rispetto a pazienti con malattia non attiva o caratterizzata nel suo decorso da solo impegno ghiandolare. Tutto ciò è di sicura importanza nell'ottica di intraprendere studi prospettici, di più lunga durata e su più ampie popolazioni, volti alla individuazione ed alla ottimizzazione delle terapie più adeguate in ciascun paziente, sia in termini di prevenzione che di trattamento del rischio CV.

BIBLIOGRAFIA

1. Argiropoulou A, Valentini E, Ferro F, et al. One year in review 2018: Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2018, *in press*.
2. Yong WC, Sanguankeo A, Upala S. Association between primary Sjögren's syndrome, cardiovascular and cerebrovascular disease: a systematic review and meta-analysis. Clin Exp Rheumatol. 2018; [Epub ahead of print].
3. Bartoloni E, Shoenfeld Y, Gerli R. Inflammatory and autoimmune mechanisms in the induction of atherosclerotic damage in systemic rheumatic diseases: two faces of the same coin. Arthritis Care Res. 2011; 63: 178-83.
4. Cannarile F, Valentini V, Mirabelli G, et al. Cardiovascular disease in systemic sclerosis. Ann Transl Med. 2015; 3: 8.
5. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, Gerli R. How early is the atherosclerotic risk in rheumatoid arthritis? Autoimmun Rev. 2010; 9: 701-7.
6. Balarini GM, Zandonade E, Tanure L et al. Serum calprotectin is a biomarker of carotid atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheum. 2016; 34: 1006-12.
7. Gravani F, Papadaki I, Antypa E, et al. Subclinical atherosclerosis and impaired bone health in patients with primary Sjögren's syndrome: prevalence, clinical and laboratory associations. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 99.
8. Valim V, Gerdts E, Jonsson R, et al. Atherosclerosis in Sjögren's syndrome: evidence, possible mechanisms and knowledge gaps. Clin Exp Rheumatol. 2016; 34: 133-42.
9. Vaudo G, Bartoloni Bocci E, Shoenfeld Y, et al. Precocious intima-media thickening in patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Rheum. 2005; 52: 3890-7.
10. Gerli R, Vaudo G, Bartoloni Bocci E, et al. Functional impairment of the arterial wall in primary Sjögren's syndrome: combined action of immunologic and inflammatory factors. Arthritis Care Res. 2010; 5: 712-8.
11. Sabio JM, Sanchez-Berna I, Martinez-Bordonado J, et al. Prevalence of and factors associated with increased arterial stiffness in patients with primary Sjögren's syndrome. Arthritis Care Res. 2015; 67: 554-62.
12. Demirci M, Karabulut G, Gungor O, Celtik A, Ok E, Kabasakal Y. Is there an increased arterial stiffness in patients with primary Sjögren's syndrome? Intern Med. 2016; 55: 455-9.
13. Pirildar T, Tikiz C, Ozkaya S, et al. Endothelial dysfunction in patients with primary Sjögren's syndrome. Rheumatology Int. 2005; 25: 536-9.
14. Rachapalli SM, Kiely PD, Bourke BE. Prevalence of abnormal ankle brachial index in patients with primary Sjögren's syndrome. Clin Rheumatol. 2009; 28: 587-90.
15. Atzeni F, Sarzi-Putini P, Signorello MC, et al. New parameters for identifying subclinical atherosclerosis in patients with primary Sjögren's syndrome: a pilot study. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32: 361-8.
16. Crowson CS, Rollefstad S, Ikdahl E, et al. Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 48-54.
17. Tselios K, Gladman DD, Su J, Ace O, Urowitz MB. Evolution of risk factors for atherosclerotic cardiovascular events in systemic lupus erythematosus: A longterm prospective study. J Rheumato.l 2017; 44: 1841-9.
18. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V, et al. The prevalence and relevance of traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2018; [Epub ahead of print].
19. 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.
20. Perez-de-Lis M, Akasbi M, Siso A, et al. Cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: a case-control study in 624 patients. Lupus. 2010; 19: 941-8.
21. Juarez M, Toms TE, De Pablo P, et al. Cardiovascular risk factors in women with primary Sjögren's syndrome: United Kingdom primary Sjögren's syndrome registry results. Arthritis Care Res. 2014; 5: 757-64.
22. Bartoloni E, Alunno A, Gerli R. Hypertension as a cardiovascular risk factor in autoimmune rheumatic diseases. Nat Rev Cardiol. 2018; 15: 33-44.
23. Bartoloni E, Alunno A, Valentini V et al. Role of inflammatory diseases in hypertension. High Blood Press Cardiovasc Prev. 2017; 24: 353-61.
24. Augusto KL, Bonfa E, Rodrigues Pereira RM, et al. Metabolic syndrome in Sjögren's syndrome patients: a relevant concern for clinical monitoring. Clin Rheumatol. 2016; 35: 639-47.
25. Wu XF, Huang JH, Chiou JY, Chen HH, Wei J, Dong LL. Increased risk of coronary heart disease among patients with primary Sjögren's syndrome: a nationwide population-based cohort study. Sci Rep. 2018; 8: 2209.
26. Ramos-Casals M, Brito-Zeròn P, Sisò A, et al. High prevalence of serum metabolic alterations in primary Sjögren's syndrome: influence on clinical and immunological expression. J Rheumatol. 2007; 34: 754-61.
27. Gerli R, Bartoloni Bocci E, Vaudo G, Marchesi S, Vitali C, Shoenfeld Y. Traditional cardiovascular risk factors in primary Sjögren's syndrome: role of dyslipidemia. Rheumatology. 2006; 45: 1581-1582.
28. Lodde BM, Sankar V, Kok MR, Leakan RA, Tak PP, Pillemer SR. Serum lipid levels in Sjögren's syndrome. Rheumatology. 2006; 45: 481-4.
29. Schillaci G, Bartoloni E, Pucci G, et al. Aortic stiffness is increased in polymyalgia rheumatica and improves after steroid treatment. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1151-6.
30. Bartoloni E, Alunno A, Bistoni O, et al. Characterization of circulating endothelial microparticles and

endothelial progenitor cells in primary Sjögren's syndrome: new markers of chronic endothelial damage? Rheumatology. 2015; 54: 536-44.
31. Moriya J. Critical roles of inflammation in atherosclerosis. J Cardiol. 2018; [Epub ahead of print].
32. Arida A, Protogerou AD, Kitas GD, Sfikakis PP. Systemic inflammatory response and atherosclerosis: the paradigm of chronic inflammatory rheumatic diseases. Int J Mol Sci. 2018; 19: 1890.
33. Kunutsor SK, Flores-Guerrero JL, et al. Plasma calprotectin and risk of cardiovascular disease: Findings from the PREVEND prospective cohort study. Atherosclerosis. 2018; 275: 205-13.
34. Nicaise C, Weichselbaum L, Schandene L, et al. Phagocyte-specific S100A8/A9 is upregulated in primary Sjögren's syndrome and triggers the secretion of pro-inflammatory cytokines in vitro. Clin Exp Rheumatol. 2017; 35: 129-36.
35. Ueland T, Otterdal K, Lekva T, et al. Dickkopf-1 enhances inflammatory interaction between platelets and endothelial cells and shows increased expression in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2009; 29: 1228-34.
36. Wang L, Hu XB, Zhang W et al. Dickkopf-1 as a novel predictor is associated with risk stratification by GRACE risk scores for predictive value in patients with acute coronary syndrome: a retrospective research. PLoS One 2013; 8: e54731.
37. Rajamaki K, Lappalainen J, Oorni K, et al. Cholesterol crystals activate the NLRP3 inflammasome in human macrophages: a novel link between cholesterol metabolism and inflammation. PLoS One 2010; 5: e11765.
38. Baldini C, Rossi C, Ferro F, et al. The P2X7 receptor-inflammasome complex has a role in modulating the inflammatory response in primary Sjögren's syndrome. J Intern Med 2013; 274: 480-9.

AENEAS E IL CAVALLO DI TROIA DELLE MIOSITI: DIAGNOSI DIFFICILI E TRATTAMENTI OFF-LABEL

L. CAVAGNA, F. MOTTA, G. ZANFRAMUNDO, E. MARASCO, S. ROSSI, C. MONTECUCCO

Università e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Pavia

La sindrome antisintetasica è una malattia rara, appartenente alle connettiviti sistemiche, e di interesse multidisciplinare. La sindrome antisintetasica, infatti, colpisce la cute, i muscoli, le articolazioni e, soprattutto, i polmoni (1). Pertanto, dermatologi, immunologi, pneumologi, internisti e reumatologi possono aver a che fare con questa malattia.

Questo ventaglio così ampio di specialisti di riferimento, complica la gestione dei pazienti e, soprattutto, può portare a scelte cliniche e terapeutiche differenti. Anche se negli ultimi anni sono stati ottenuti molti progressi sulla sindrome antisintetasica (2-9), molti punti rimangono oscuri, prima di tutto la mancanza di criteri classificativi certi e condivisi.

Questo problema permette purtroppo che molti pazienti diagnosticabili come ASSD siano invece inclusi in un ampio spettro di altre condizioni, come ad esempio le pneumopatie interstiziali a carattere autoimmune (IPAF) (10, 11), la polimiosite/dermatomiosite (12, 13), la fibrosi polmonare idiopatica (14) sino ad arrivare all'artrite reumatoide (AR) (2, 5, 14, 15). Accanto a questo, bisogna ricordare l'eterogeneità temporale dello spettro clinico della sindrome antisintetasica, evidenziato in primis nei pazienti anti-Jo1 positivi (5) e, confermato preliminarmente anche nei pazienti positivi per altre specificità antisintetasiche (in stampa). Infatti i dati preliminari del gruppo AENEAS, evidenziano come l'esordio con una singola manifestazione della triade sia la modalità più comune di esordio per tutte le specificità antisintetasiche, in particolare un'artrite isolata è la manifestazione di esordio più frequente nei pazienti anti-Jo1 positivi, un'ILD isolata nei pazienti anti-PL7, anti-PL12 e anti-OJ positivi, mentre una miosite isolata lo sia nella sindrome antisintetasica anti-EJ positiva.

Con l'aumento del follow-up, si assiste a una sostanziale riduzione delle forme isolate, in modo sovrapponibile indipendentemente dalle diverse specificità anticorpali presenti, anche se il trend appare meno evidente per le forme anti-PL12 positive. Tuttavia, nei pazienti anti-PL12 positivi, si ha una modifica dello spettro clinico di presentazione nel 30% dei pazienti che non esordiscono con una forma completa di malattia. Ovviamente, l'esordio con una sola manifestazione della classica triade, costituita da artrite, miosite e ILD, rende non agevole la diagnosi di sindrome antisintetasica, che in effetti può essere successiva ad altre, se non del tutto mancante. Un altro dato che di per sè potrebbe far pensare a una sindrome antisintetasica è la positività degli anticorpi anti-Ro, in particolare degli anticorpi anti-Ro 52kDa, presenti in circa il 50% dei pazienti con sindrome antisintetasica.

Tuttavia, è più facile ritenere la positività degli anti-Ro come legata ad altre connettiviti, tipo Lupus eritematoso sistemico e sindrome di Sjögren, piuttosto che a questa sindrome, fatto che può in effetti fuorviare da una corretta interpretazione della positività autoanticorpale.

Nella casistica del gruppo collaborativo AENEAS, inoltre, abbiamo inoltre rilevato come gli anticorpi antinucleo siano positivi nel 60% circa dei casi, con un 40% pertanto di negatività. Un altro gruppo (9), inoltre, ha identificato nella positività citoplasmatica degli ANA un altro possibile marcatore di sindrome antisintetasica. Discorso a parte meritano le manifestazioni di accompagnamento come il fenomeno di Raynaud, le mani da meccanico e la febbre. Se il primo è trasversale a molte connettiviti, le mani da meccanico sono invece una manifestazione che si osserva più comunemente nella sindrome antisintetasica (5), mentre la febbre, che rimane prettamente un sintomo generico e aspecifico, è potenzialmente correlabili con le forme polmonari a esordio acuto. Un'altra interessante

manifestazione di accompagnamento di recente identificazione sono i cosiddetti piedi da scalatore (16), raffigurabili come il contraltare delle mani da meccanico agli arti inferiori in generale, e al piede in particolare.

Nel complesso la diagnosi di sindrome antisintetasica non sempre è agevole, considerando non solo l'eterogeneità clinica della malattia, ma anche la mancanza di criteri classificativi ben delineati e condivisi, che giustificano altre eventuali diagnosi, come sottolineato in un nostro recente articolo (14). È inoltre importante ricordare come non sempre sia agevole testare gli anticorpi antisintetasi, non solo perché la diagnosi non è presa in considerazione, ma anche per mancanza di kit adeguati per la loro determinazione.

Questa rappresenta un problema non secondario, che comunque si somma a quello della determinazione routinaria degli anticorpi antisintetasi, ad esempio, in tutte le artriti iniziali, che rappresenta una spesa eccessiva a carico del SSN. Al fine di risolvere tale problema, come AENEAS collaborative group abbiamo pianificato il progetto CLASS, rivolto a redigere i primi criteri classificativi per la sindrome antisintetasica. Con tali criteri sarà pertanto più facile poter inquadrare i pazienti, indipendentemente dall'area medica di afferenza. Oltretutto, con dei nuovi criteri classificativi, sarà possibile pianificare degli studi clinici mirati, attualmente non fattibili, per poter decidere quale sia il miglior approccio terapeutico per questi pazienti e per poterlo rendere in-label, cosa che attualmente risulta non facile da ottenere.

Dai dati della letteratura, si evince che i principali trattamenti si basino sull'utilizzo dei corticosteroidi insieme a farmaci immunosoppressori, inibitori della calcineurina e ciclosporina in particolare (15). Vi sono comunque altri dati di efficacia, in particolare sul rituximab (17, 18), anche se trattamenti con ciclofosfamide e micofenolato mofetile possono risultare efficaci (1).

BIBLIOGRAFIA

1. Gran JT, Molberg O. The Antisynthetase Syndrome. In: Idiopathic Inflammatory Myopathies - Recent Developments [Internet]. Prof. Jan Tore Gran; 2011. Available from: https://www.intechopen.com/books/idiopathic-inflammatory-myopathies-recent-developments/the-antisynthetase-syndrome
2. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F, et al. Serum Jo-1 Autoantibody and Isolated Arthritis in the Antisynthetase Syndrome: Review of the Literature and Report of the Experience of AENEAS Collaborative Group. Clin Rev Allergy Immunol. 2017; 52: 71-80.
3. Meyer A, Lefevre G, Bierry G, Duval A, Ottaviani S, Meyer O, et al. In Antisynthetase Syndrome, ACPA Are Associated With Severe and Erosive Arthritis: An Overlapping Rheumatoid Arthritis and Antisynthetase Syndrome. Medicine (Baltimore). 2015; 94: e523.
4. Gonzalez-Gay MA, Montecucco C, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Molberg O, Andersson H, et al. Timing of onset affects arthritis presentation pattern in antisyntethase syndrome. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36: 44-9.
5. Cavagna L, Nuño L, Scirè CA, Govoni M, Longo FJL, Franceschini F, et al. Clinical Spectrum Time Course in Anti Jo-1 Positive Antisynthetase Syndrome: Results From an International Retrospective Multicenter Study. Medicine (Baltimore). 2015; 94: e1144.
6. Hervier B, Devilliers H, Stanciu R, Meyer A, Uzunhan Y, Masseau A, et al. Hierarchical cluster and survival analyses of antisynthetase syndrome: phenotype and outcome are correlated with anti-tRNA synthetase antibody specificity. Autoimmun Rev. 2012; 12: 210-7.
7. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Huapaya JA, Albayda J, Paik JJ, Johnson C, et al. A longitudinal cohort study of the anti-synthetase syndrome: increased severity of interstitial lung disease in black patients and patients with anti-PL7 and anti-PL12 autoantibodies. Rheumatol Oxf Engl. 2017; 56: 999-1007.
8. Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labirua-Iturburu A, García-Hernández FJ, Monteagudo-Jiménez M, Fraile-Rodriguez G, et al. Clinical manifestations and ong-term outcome of anti-Jo1 antisynthetase patients in a large cohort of Spanish patients from the GEAS-IIM group. Semin Arthritis Rheum. 2016; 46: 225-31.
9. Aggarwal R, Dhillon N, Fertig N, Koontz D, Qi Z, Oddis CV. A Negative Antinuclear Antibody Does Not Indicate Autoantibody Negativity in Myositis: Role of Anticytoplasmic Antibody as a Screening Test for Antisynthetase Syndrome. J Rheumatol. 2017; 44: 223-9.
10. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J. 2015; 46: 976-87.
11. Scirè CA, Gonzalez-Gay MA, Selva-O'Callaghan A, Cavagna L. Clinical spectrum time course of interstitial pneumonia with autoimmune features in patients positive for antisynthetase antibodies. Respir Med. 2017; 132: 265-66.
12. Lundberg IE, Tjärnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M, et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology Classification Criteria for Adult and Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathies and Their Major Subgroups. Arthritis Rheumatol Hoboken NJ. 2017; 69: 2271-82.
13. Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, Kaji K, Komura K, Hasegawa M, et al. Common and distinct

clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. PloS One. 2013; 8: e60442.
14. Monti S, Montecucco C, Cavagna L. Clinical spectrum of anti-Jo-1-associated disease. Curr Opin Rheumatol. 2017; 29: 612-7.
15. Cavagna L, Caporali R, Abdì-Alì L, Dore R, Meloni F, Montecucco C. Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. J Rheumatol. 2013; 40: 484-92.
16. Cox JT, Gullotti DM, Mecoli CA, Lahouti AH, Albayda J, Paik J, et al. 'Hiker's feet': a novel cutaneous finding in the inflammatory myopathies. Clin Rheumatol. 2017; 36: 1683-6.
17. Andersson H, Sem M, Lund MB, Aaløkken TM, Günther A, Walle-Hansen R, et al. Long-term experience with rituximab in anti-synthetase syndrome-related interstitial lung disease. Rheumatol Oxf Engl. 2015; 54: 1420-8.
18. Bauhammer J, Blank N, Max R, Lorenz H-M, Wagner U, Krause D, et al. Rituximab in the Treatment of Jo1 Antibody-associated Antisynthetase Syndrome: Anti-Ro52 Positivity as a Marker for Severity and Treatment Response. J Rheumatol. 2016; 43: 1566-74.

CASO CLINICO: LA MIOPATIA DA STATINA

L. QUARTUCCIO

Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Area Medica, Università degli Studi di Udine, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Udine

INTRODUZIONE

La miopatia da statine, pur essendo una problematica ormai annosa, resta attuale come poche altre. Nei trial clinici controllati randomizzati, circa l'1,5-3% degli utilizzatori di statine ha sviluppato mialgia; la percentuale sale a 10-13% negli studi clinici prospettici. L'incidenza media di miopatia (definita come "debolezza muscolare e aumento delle concentrazioni di creatina-chinasi [CK]") in pazienti trattati con statine è pari a 1,2 per 10.000 anni-persona (IC 95% 0,3-4,7). I sintomi della miopatia indotta da statine sono rappresentati da affaticamento, dolore, tensione e debolezza muscolari, crampi notturni e dolore ai tendini (Tab. I). I sintomi muscolari tendono ad essere prossimali, generalizzati e peggiorano con l'esercizio. Il meccanismo alla base della miopatia indotta da statine non è ancora chiaramente noto. Un'ipotesi è che l'alterazione della sintesi di colesterolo porti a modifiche del colesterolo presente nelle membrane dei miociti, alterando il comporta-

Tabella I - Terminologia e definizioni.

Termine	Definizione
Mialgia	Dolore o debolezza muscolare senza aumento della CK
Miosite	Sintomi muscolari con aumento della CK, di solito <10 volte il limite superiore della norma
Rabdomiolisi	Sintomi muscolari con aumento marcato della CK, di solito >10 volte il limite superiore della norma
Aumento asintomatico della CK	Aumento della CK senza sintomi muscolari

Tabella II - Fattori di rischio.

Immodificabili	Modificabili
Età avanzata (>80 anni)	Basso indice di massa corporea
Sesso femminile	Esercizio fisico eccessivo
Fattori genetici (es. polimorfismo degli isoenzimi del citocromo P450 o dei trasportatori di farmaci, difetti congeniti del metabolismo, alterazione del metabolismo ossidativo degli acidi grassi)	Eccessivo consumo di alcool
Patologie croniche multisistemiche (es. diabete mellito)	Ipotiroidismo non trattato
Patologie croniche che alterano la funzionalità renale o epatica	Interazioni farmacologiche, soprattutto con inibitori o substrati del citocromo P450 (es. fibrati, acido nicotinico, calcio-antagonisti, ciclosporina, amiodarone, glitazoni, macrolidi, antifungini azolici, inibitori delle proteasi, warfarin)
Interventi chirurgici maggiori o traumi	Alimentazione (eccessivo consumo di succo di pompelmo e di mirtillo)
Infezioni intercorrenti	

mento delle membrane. Un altro meccanismo proposto è l'alterazione della sintesi dei composti della via del colesterolo, in particolare il deficit di coenzima Q10, che può determinare un'alterazione dell'attività enzimatica a livello mitocondriale. Un terzo meccanismo possibile è rappresentato dalla deplezione degli isoprenoidi, lipidi che sono un prodotto della via della 3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi e che prevengono l'apoptosi delle fibre muscolari. *In vitro* e *in vivo*, gli esperimenti suggeriscono che è più probabile che le statine lipofile (ad esempio, simvastatina, atorvastatina, lovastatina) producano effetti muscolari rispetto alle statine relativamente idrofile (come pravastatina, rosuvastatina e fluvastatina). È più probabile infatti che i composti lipofili penetrino nel tessuto muscolare, aumentando la possibilità di effetti miotossici. Pertanto, in pazienti con preesistenti patologie muscolari è prudente utilizzare una molecola più idrofila (Tab. II).

Se in un paziente l'anamnesi, l'esame obiettivo e la misurazione della CK mostrano le caratteristiche di una miopatia da statine, la strategia in prima linea deve essere l'interruzione della terapia con statine, osservare i sintomi e monitorare la CK. Si può tentare una nuova somministrazione di statine per valutare se si ripresentano le manifestazioni della miopatia. Molti pazienti con mialgia o miosite tollerano la reintroduzione della stessa statina, preferibilmente a dosi inferiori, dopo risoluzione dei sintomi.

Se i sintomi muscolari sono tollerabili e i livelli di CK non sono aumentati oppure sono <10 volte il limite superiore della norma, la terapia con la statina può essere continuata, monitorando frequentemente i sintomi e i livelli della CK, fintanto che i sintomi non progrediscono. In pazienti con livelli di CK >10 volte il limite superiore della norma o in quelli con rabdomiolisi, la terapia con statine deve essere interrotta, valutando terapie alternative. Spesso i risultati dell'elettromiografia mostrano alterazioni miopatiche, di solito nei muscoli prossimali, in accordo alla clinica. Sebbene la biopsia muscolare non sia necessaria di routine nei casi di miopatia da statine, può essere utile in casi atipici. In tutti i casi, si consiglia che, se un paziente si presenta con caratteristiche indicative di miopatia da statine, la strategia di prima linea deve essere l'interruzione della terapia con questi farmaci e l'osservazione di qualsiasi effetto sui sintomi e sulla concentrazione di CK (1-9).

LA MIOPATIA AUTOIMMUNE INDOTTA DA STATINA

Solo in rari casi, in circa 1 su 10.000 persone trattate all'anno, le statine causano gravi danni muscolari, con debolezza e livelli elevati di CK. Nella maggior parte di questi casi, i pazienti guariscono spontaneamente dopo l'interruzione del trattamento con statine. È ormai riconosciuto, tuttavia, che in casi molto rari si può sviluppare una miopatia autoimmune in pazienti trattati con statine; questo disturbo è caratterizzato da debolezza muscolare, evidenza di necrosi muscolare alla biopsia e presenza di autoanticorpi contro la HMG-CoA reduttasi. Contrariamente alla maggior parte dei pazienti che migliorano alla sospensione della terapia con statine, quelli con miopatia autoimmune associata a statine possono avere una ipostenia progressiva che necessita di essere controllata con terapia immunosoppressiva.

La miopatia autoimmune associata alle statine è un effetto collaterale eccezionalmente raro dell'uso di statine. La sua incidenza non è nota con certezza, ma si stima che si verifichi in circa 2 o 3 su ogni 100.000 pazienti trattati con statine (10-13).

La *diagnosi* segue l'iter classico delle miopatie infiammatorie idiopatiche.

Di solito la miopatia autoimmune da statina si presenta con ipostenia prossimale simmetrica. I livelli di CK sono sempre elevati in modo persistente nelle persone con malattia attiva; in quasi il 90% dei casi, il livello supera i 2000 UI per litro, generalmente più di 10 volte il limite superiore dell'intervallo normale.

L'elettromiografia mostra potenziali di unità motorie di ampiezza ridotta con aumento spontaneo dell'attività, caratteristica tipica di un processo miopatico attivo, e l'edema muscolare è evidente in RMN.

La necrosi e la rigenerazione delle cellule muscolari sono le caratteristiche istologiche più importanti nei campioni muscoloscheletrici dei pazienti con miopatia autoimmune statina-indotta. Queste caratteristiche istologiche sono coerenti con una diagnosi di miopatia necrotizzante immuno-mediata.

Solo una piccola frazione di campioni bioptici mostra linfociti che invadono cellule muscolari non necrotiche o *rimmed vacuoles*; queste caratteristiche sono tipiche rispettivamente della polimiosite e della miosite a corpi inclusi.

Nel percorso diagnostico sta trovando spazio il dosaggio sierico degli anticorpi anti-HMG-CoA

reduttasi. Uno studio ha rilevato che 24 su 26 pazienti (92%) che erano positivi per autoanticorpi anti-HMG-CoA reduttasi e avevano più di 50 anni di età avevano assunto statine prima dell'inizio della malattia. Gli autoanticorpi contro l'HMG-CoA reduttasi si trovano anche in campioni di biopsia di pazienti con miopatia necrotizzante e questi autoanticorpi sono invariabilmente associati all'esposizione alle statine.

Pertanto, in pazienti con miopatia dopo esposizione a statine, un test positivo per autoanticorpi anti-HMG-CoA reduttasi supporta fortemente la diagnosi di un processo autoimmune. I test immunoenzimatici commerciali legati agli enzimi per gli autoanticorpi anti-HMG-CoA reduttasi possono avere un tasso di risultati falsi positivi di circa lo 0,7% (14, 15).

La *patogenesi* della miopatia autoimmune indotta da statina è ancora controversa (16, 17). Le prime ricerche suggeriscono che la sovraespressione indotta da statine di HMG-CoA reduttasi in soggetti geneticamente suscettibili possa causare la comparsa di autoimmunità contro HMG-CoA reduttasi. Il legame della statina con HMG-CoA reduttasi potrebbe anche cambiare la conformazione della proteina stessa, portando alla esposizione di epitopi criptici a cui il sistema immunitario non è stato reso tollerante. Una volta interrotta la tolleranza e attivata la risposta autoimmune, alti livelli di HMG-CoA reduttasi nelle cellule muscolari rigeneranti potrebbero continuare a sostenere l'autoimmunità, anche dopo l'interruzione della terapia con statine.

La scarsità di linfociti infiltranti e la presenza di complessi di attacco di membrana sulle membrane delle cellule muscolari non necrotiche aumenta la probabilità che gli autoanticorpi anti-HMG-CoA reduttasi siano patogeni (18). Questa ipotesi è supportata anche dall'osservazione che i livelli di autoanticorpi sono correlati sia con i livelli di CK sia con il grado di debolezza muscolare e con la risposta alla terapia immunosoppressiva (19).

Dal punto di vista *terapeutico*, l'esperienza clinica suggerisce che la terapia iniziale dovrebbe generalmente includere prednisone orale alla dose di 1 mg/kg di peso corporeo al giorno. A meno che il paziente non abbia solo debolezza lieve, un immunosoppressore, come il metotrexato, l'azatioprina o il micofenolato mofetile, dovrebbe essere associato fin dall'inizio. In coloro nei quali si sviluppa una grave ipostenia o nei quali la malattia non risponde alla combinazione iniziale di farmaci dopo 8-12 settimane, può essere aggiunta la somministrazione di immunoglobuline ad alto dosaggio (20) o un altro agente, come il rituximab. La tripla terapia, di solito costituita da steroide, immunosoppressore e immunoglobuline ad alto dosaggio, è stata utilizzata per trattare quasi la metà di tutti i pazienti con miopatia autoimmune innescata da statine descritta in letteratura (20, 21).

Nella nostra esperienza in tre casi consecutivi di miopatia autoimmune indotta da statina, tutti anti-HMG-CoA reduttasi positivi, la somministrazione *ab initio* di alte dosi di immunoglobuline 0,4 g/kg/die per 5 giorni consecutivi, ripetute a cadenza mensile fino a normalizzazione dei livelli di CK, insieme a methotrexate 20 mg/settimana ha portato ad un rapido miglioramento dei sintomi muscolari e alla riduzione rapida del prednisone a bassi dosaggi giornalieri (entro 3-6 mesi). La riduzione del CK è stata consensuale alla discesa degli anticorpi anti-HMG-CoA reduttasi.

La *prognosi* è molto variabile. Dopo che i pazienti hanno recuperato tutta la forza muscolare, i farmaci immunosoppressori possono essere ridotti gradualmente, assicurando che i sintomi non ritornino, con la consapevolezza che alcuni pazienti avranno una ricaduta e necessiteranno di un trattamento a lungo termine.

Alcuni pazienti trattati recuperano pienamente la forza anche se i loro livelli di CK rimangono notevolmente elevati, un risultato che suggerisce un processo attenuato ma ancora attivo in cui la rigenerazione muscolare supera la distruzione muscolare. Il fatto che la terapia debba essere intensificata in questa situazione clinica rimane ad oggi oggetto di discussione. In alcuni pazienti, la debolezza muscolare persiste anche dopo che i livelli degli enzimi muscolari sono tornati alla normalità. Tale persistenza dei sintomi può verificarsi in pazienti che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine con statine e in cui si sviluppa un danno permanente, con sostituzione adiposa del tessuto muscolare; questo aspetto può essere verificato con la RMN (21).

BIBLIOGRAFIA

1. Sathasivam S, Lecky B. Statin induced myopathy. BMJ. 2008; 337: 1159-62.
2. Law M, Rudnicka AR. Statin safety: a systematic review. Am J Cardiol. 2006; 97 (Suppl. 8A): 52-60C.
3. Gaist D, et al. Lipid-lowering drugs and the risk of myopathy: a population-based follow-up study. Epidemiology. 2001; 12: 565-9.

4. Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. Am J Physiol Cell Physiol. 2006; 291: 1208-12.
5. Rosenson RS. Current overview of statin-induced myopathy. Am J Med. 2004; 116: 408-16.
6. Dirks AJ, Jones KM. Statin-induced apoptosis and skeletal myopathy. Am J Physiol Cell Physiol. 2006; 291: 1208-12.
7. Harper CR, Jacobson TA. The broad spectrum of statin myopathy: from myalgia to rhabdomyolysis. Curr Opin Lipidol. 2007; 18: 401-8.
8. Ganga HV, Slim HB, Thompson PD. A systematic review of statin-induced muscle problems in clinical trials. Am Heart J. 2014; 168: 6-15.
9. Echaniz-Laguna A, Mohr M, Tranchant C. Neuromuscular symptoms and elevated creatine kinase after statin withdrawal. N Engl J Med. 2010; 362: 564-5.
10. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, Chung T, Corse AM, Mammen AL. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. Arthritis Rheum. 2010; 62: 2757-66.
11. Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum. 2011; 63: 713-21.
12. Ramanathan S, Langguth D, Hardy TA, et al. Clinical course and treatment of anti-HMGCR antibody-associated necrotizing autoimmune myopathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2015; 2: e96.
13. Allenbach Y, Drouot L, Rigolet A, et al. Anti-HMGCR autoantibodies in European patients with autoimmune necrotizing myopathies: inconstant exposure to statin. Medicine (Baltimore). 2014; 93: 150-7.
14. Hamann PD, Cooper RG, McHugh NJ, Chinoy H. Statin-induced necrotizing myositis - a discrete autoimmune entity within the "statin-induced myopathy spectrum." Autoimmun Rev. 2013; 12: 1177-81.
15. Chung T, Christopher-Stine L, Paik JJ, Corse A, Mammen AL. The compositionof cellular infiltrates in anti-HMG-CoA reductase-associated myopathy. Muscle Nerve. 2015; 52: 189-95.
16. Kassardjian CD, Lennon VA, Alfugham NB, Mahler M, Milone M. Clinical features and treatment outcomes of necrotizing autoimmune myopathy. JAMA Neurol. 2015; 72: 996-1003.
17. Dalakas MC. Inflammatory muscle diseases. N Engl J Med. 2015; 373: 393-4.
18. Mammen AL, Pak K, Williams EK, et al. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with selflimited musculoskeletal side effects. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 269-72.
19. Werner JL, Christopher-Stine L, Ghazarian SR, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum. 2012; 64: 4087-93.
20. Mammen AL, Tiniakou E. Intravenous immunoglobulin for statin-triggered autoimmune myopathy. N Engl J Med. 2015; 373: 1680-2.
21. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. N Engl J Med. 2016; 374: 664-9.

L'INFLUENZA DEL GENERE NELLA CURA DELLE MALATTIE REUMATICHE

Moderatori: A. Tincani (Brescia)*, G. Valesini* (Roma)

- Immunità ed autoimmunità: vive la difference
  Relatore: *E. Ortona* (Roma)

- New data on antirheumatic drugs influence on reproduction in women and men
  Relatore: *M. Ostensen* (Trondheim - NO)

COMUNICAZIONI

- Trattamenti anti-tnf per donne affette da malattie infiammatorie croniche: confronto tra atteggiamenti e punti di vista dei medici in europa e negli stati uniti
  A.Tincani[1], P. Taylor[2], R. Fischer-Betz[3], C. Ecoffet[4], E. Chakravarty[5]
  ([1]Brescia, [2]Oxford - UK, [3]Düsseldorf - DE, [4]Brussels - BE, [5]Oklahoma City - OK)

- Effetto del genere sulla risposta clinica alla terapia con farmaci anti-TNF
  C. Gioia, F.R. Spinelli, R. Priori, C. Iannuccelli, B. Lucchino, A. Vestri, G. Valesini, M. Di Franco
  (Roma)

- Pregnancy outcome in connective tissue diseases: data from a single rheumatologic centre
  A. Giordano, F. Cacciapaglia, O. Magazzino, L. Urso, M. G. Giannotta, G. Laselva, L. Coladonato, F. Iannone, G. Lapadula
  (Bari)

- Differences between male and female patients with systemic lupus erythematosus: a single center experience over 20 years of follow-up
  M. Fredi, F. Tomasoni, L. Andreoli, C. Nalli, I. Cavazzana, F. Franceschin, A. Tincani
  (Brescia)

IMMUNITÀ E AUTOIMMUNITÀ: VIVE LA DIFFERENCE

E. ORTONA

Centro di riferimento per la Medicina di Genere, Istituto Superiore di Sanità, Roma

DIFFERENZE TRA I DUE SESSI NELLA RISPOSTA IMMUNITARIA

Le donne sono in grado di montare risposte immunitarie umorali e cellulari più forti rispetto agli uomini. È stato osservato infatti che le donne hanno un numero più elevato di linfociti T CD4 +, una più forte produzione di citochine (ad es. IFN-α) in risposta alle infezioni e un più alto livello di anticorpi circolanti rispetto agli uomini.
L'attivazione più elevata della risposta immunitaria rappresenta un'arma a doppio taglio in quanto rende le donne più resistenti alle infezioni ma più sensibili alle malattie infiammatorie e autoimmuni (1).
I principali fattori che influenzano le differenze tra il sistema immunitario femminile e quello maschile sono fattori correlati al genere e al sesso, ovvero rispettivamente ad aspetti socioculturali e biologici (2, 3). Per quanto riguarda i fattori socioculturali, correlati al genere, ha un ruolo primario la diversa esposizione ad agenti ambientali dovuta anche alle diverse abitudini occupazionali, per esempio alcuni pesticidi usati in agricoltura come il metossicloro che hanno un'attività simil-estrogenica e lavoratori di sesso maschile sono più frequentemente esposti a tali sostanze. Al contrario, tradizionalmente le donne sono più esposte ad antigeni presenti nell'ambiente domestico (muffe, acari, detersivi, ecc.) in grado di interferire sulla risposta immunitaria. Anche le diverse abitudini alimentari tra i due sessi hanno un ruolo importante nel determinare le differenze di genere nel sistema immunitario (2, 3). Tra i fattori biologici correlati al sesso, giocano un ruolo fondamentale i geni e i microRNA (piccole molecole di RNA non codificanti implicate nella regolazione post-trascrizionale dell'espressione genica) localizzati sul cromosoma X e gli ormoni sessuali.

IL RUOLO DEL CROMOSOMA X

Le donne possiedono due copie del cromosoma X in ciascuna cellula a differenza dei maschi, che possiedono un cromosoma X e un cromosoma Y. Nelle donne la trascrizione dei geni presenti in entrambi i cromosomi X porterebbe ad un pericoloso aumento nell'espressione dei loro prodotti, che viene evitato dall'inattivazione casuale di uno dei due cromosomi. Tuttavia, si verifica un'inattivazione incompleta del cromosoma X e alcuni geni e microRNA cruciali per la risposta immunitaria possono essere sovra-espressi. Infatti, diversi fattori immunitari, come CD40L, CXCR3, FOXP3, TLR7, TLR8, IL-2Rγ, BTK, IL-9R sono codificati da geni espressi nel cromosoma X e alcuni microRNA presenti sul cromosoma X sono coinvolti nella regolazione della risposta immunitaria (4, 5). Quindi, la presenza di un secondo cromosoma X e la sua incompleta inattivazione nelle femmine ha un impatto significativo sui livelli di espressione di fattori immunitari, contribuendo al dimorfismo della risposta immunitaria.

IL RUOLO DEGLI ORMONI SESSUALI

Gli ormoni sessuali, come gli estrogeni, il progesterone e gli androgeni possono influenzare la funzione del sistema immunitario e influenzare l'incidenza, l'attività e la progressione delle malattie autoimmuni. In linea generale, il testosterone e il progesterone agiscono come anti-infiammatori e immunosoppressori naturali (6). Più complesso è il ruolo degli estrogeni, in particolare il 17-β estradiolo (E2) ha effetti diversi che dipendono dalla sua concentrazione ma anche dal tipo di cellula bersaglio e dal sottotipo di recettore espresso su un dato tipo di cellula. I recettori degli estrogeni (ER)α e ERβ giocano un ruolo opposto nella funzione immunitaria rispettivamente con un'attività pro-e anti-infiammatoria. Per quanto riguarda il ruolo giocato dalla concentrazione di E2, elevati livelli di tale ormone, osservati per esempio in fase periovulatoria e in gravidanza, hanno principalmente effetti anti-infiammatori mediati da un aumento dell'attivazione dei linfociti Th2 e conseguente aumentata produzione delle citochine Th2

anti-infiammatorie (come IL-4, IL-10 e TGF-β) e inibizione di una risposta mediata dai linfociti Th1 e Th17 con conseguente diminuzione di citochine pro-infiammatorie (TNF, IL-17, IL-1β e IL-6). Inoltre elevati livelli di E2 sono in grado di attivare le cellule T regolatorie (Treg). A concentrazioni più basse, quelle cioè osservate nelle altre fasi del ciclo femminile, E2 induce una risposta pro-infiammatoria, con la produzione di TNF, IL-17, IFN-γ, IL-1β e stimola le cellule NK. E2, sia a basse sia ad alte concentrazioni, induce la produzione di anticorpi da parte dei linfociti B.
In gravidanza, coerentemente con gli effetti degli ormoni sessuali sull'immunità, si osservano cambiamenti nella severità delle malattie autoimmuni (7). La tolleranza immunitaria nei confronti del feto è essenziale per mantenere la gravidanza e uno degli importanti adattamenti che portano a questa tolleranza immunitaria è il passaggio da una risposta pro-infiammatoria mediata dai linfociti Th1/Th17, che promuoverebbe il rigetto, ad una risposta anti-infiammatoria mediate dai linfociti Th2/Treg che invece permette il corretto impianto del feto e promuove la tolleranza. A causa di questi cambiamenti nella funzione del sistema immunitario, la gravidanza ha effetti opposti su alcune malattie autoimmuni. Ad esempio, la gravidanza è associata ad un aumento dell'attività della malattia nel Lupus Eritematoso sistemico (LES). Questo effetto è correlato all'aumentata risposta Th2 e all'aumentata produzione di autoanticorpi patogeni. D'altra parte, la gravidanza ha un effetto protettivo nelle malattie autoimmuni mediate da linfociti Th1/Th17, come l'artrite reumatoide (RA).
Inoltre gli ormoni sessuali agiscono sul sistema immunitario regolando l'espressione di AIRE. AIRE è una proteina nucleare che regola l'espressione di specifici antigeni tissutali nelle cellule epiteliali del timo contribuendo alla selezione negativa delle cellule T auto-reattive. L'espressione di AIRE è più elevata nei maschi rispetto alle femmine (sia nei topi che nell'uomo) ed è indotta dagli androgeni e soppressa dagli estrogeni (8).

DIFFERENZE NEI DUE SESSI DELL'ARTRITE REUMATOIDE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria sistemica immuno-mediata cronica che colpisce il tessuto sinoviale delle articolazioni. Nei paesi sviluppati la prevalenza di AR è compresa tra 0,5 e 1,0%, con un rapporto femmine: maschi di 3:1. È interessante notare che nelle donne affette da AR sia in fase precoce che tardiva, è stato riscontrato un più alto "score" di attività della malattia, più forte dolore e una maggiore perdita di funzionalità rispetto agli uomini (1). La ragione di questa differenza di genere nella severità dell'AR non è chiara, ma si ritiene che siano coinvolti i fattori genetici ed ormonali. I livelli di estrogeni sono aumentati nel liquido sinoviale dei pazienti con AR a causa dell'aumentata attività dell'enzima aromatasi che converte gli androgeni in estrogeni. In particolare, il metabolita degli estrogeni 16α-idrossiestrone interferisce con la proliferazione dei monociti e la produzione di TNF. La severità dell'AR è inversamente associata ai livelli sierici di androgeni; i pazienti con AR di entrambi i sessi hanno livelli ridotti di androgeni sierici anche alcuni anni prima dell'inizio della malattia. Per quanto riguarda i fattori genici, il livello di espressione di microRNA localizzati sul cromosoma X (miR-222, miR-532, miR-98 e miR-92a) è significativamente diverso tra uomini e donne con AR. Inoltre, il polimorfismo a singolo nucleotide nel gene IL9R sul cromosoma X è significativamente più frequente negli uomini con AR. Da notare che gli uomini sembrano avere una risposta migliore al trattamento con DMARD (farmaci antireumatici modificanti la malattia) e con i biologici, come gli anticorpi anti-TNF rispetto alle donne (9).

DIFFERENZE NEI DUE SESSI DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Il LES è una malattia autoimmune sistemica multifattoriale e altamente polimorfica che colpisce più organi tra cui i reni e il cuore. L'incidenza della malattia è stimata in 20-50 casi 100.000 individui. Il LES è caratterizzato dalla produzione di autoanticorpi da parte di cellule B, dall'infiltrazione di organi bersaglio da parte di tali autoanticorpi e di cellule T infiammatorie e da un'attivazione aberrante delle cellule immunitarie. Il LES è spesso definito una malattia della donna a causa delle notevoli differenze nella prevalenza tra i due sessi (1). Le donne in pre-menopausa hanno tassi di incidenza di LES di 8: 1-15: 1 rispetto ai maschi di età corrispondente; queste percentuali diminuiscono a 3: 1 nella popolazione pre-adolescente e a 5: 1 dopo la menopausa, quando i livelli di estrogeni sono più simili tra i sessi. I risultati di diversi

studi indicano che l'uso di contraccettivi orali e di terapia ormonale sostitutiva aumenta il rischio di sviluppare il LES; tuttavia, alcuni studi retrospettivi non suggeriscono un aumento delle riacutizzazioni cliniche con la terapia ormonale (10). È importante notare che è stata osservata una riduzione dell'attività della malattia nei pazienti affetti da LES trattati con l'antagonista dell'ER Fulvestrant (11). I geni legati all cromocoma X, come FOXP3, TNF e TLR7, sono stati associati alle differenze di genere nel LES (1). Inoltre, è stato riscontrato che vari miRNA espressi dal cromosoma X sono significativamente più espressi in cellule T CD4 + di donne affette da LES rispetto ai pazienti di sesso maschile, suggerendo un loro possibile contributo alle differenze di genere del LES. Nei maschi rispetto alle femmine il LES ha un esordio più tardivo, diverse caratteristiche cliniche, un diverso coinvolgimento degli organi (ad esempio, le manifestazioni renali possono essere più gravi), una maggiore frequenza di pleurite, suggerendo che esistono fattori predisponenti e/o patogenetici specifici del sesso maschile. Gli uomini affetti da LES non sembra abbiano un assetto ormonale alterato. Potenziali fattori di rischio includono anomalie del cromosoma X come supportato dall'aumentata incidenza di LES nei pazienti con sindrome di Klinefelter) e vari polimorfismi genetici somatici.

CONCLUSIONI

La risposta immunitaria nelle donne e negli uomini è regolata da molteplici fattori legati al sesso e al genere che possono agire in successione o contemporaneamente e sono responsabili di una diversa suscettibilità e severità delle malattie immunomediate ed in particolare delle malattie autoimmuni. Una maggiore conoscenza di come questi fattori agiscono e interagiscono tra di loro potrà aumentare la comprensione dei meccanismi patogenetici delle malattie autoimmuni, contribuendo infine allo sviluppo di nuove strategie terapeutiche mirate e personalizzate.

BIBLIOGRAFIA

1. Ortona E, Pierdominici M, Maselli A, Veroni C, Aloisi F, Shoenfeld Y. Sex-based differences in autoimmune diseases. Ann Ist Super Sanità. 2016; 52: 205-12.
2. Rubtsova K, Marrack P, Rubtsov AV. Sexual dimorphism in autoimmunity. J Clin Invest. 2015; 125: 2187-93.
3. Borchers AT, Gershwin ME. Sociological differences between women and men: implications for autoimmunity. Autoimmun Rev. 2012; 11: A413-21.
4. Selmi C, Brunetta E, Raimondo MG, Meroni PL. The X chromosome and the sex ratio of autoimmunity. Autoimmun Rev. 2012; 11: A531-7.
5. Pinheiro I, Dejager L, Libert C. X-chromosome-located microRNAs in immunity: might they explain male/female differences? The X chromosome-genomic context may affect X-located miRNAs and downstream signaling, thereby contributing to the enhanced immune response of females. Bioessays. 2011; 33: 791-802.
6. Ortona E., Delunardo F., Maselli A., Pierdominici M., and Malorni W. Sex hormones and gender disparity in immunity and autoimmunity. IJGSM. 2015; 1: 45-50.
7. Robinson DP, Klein SL. Pregnancy and pregnancy-associated hormones alter immune responses and disease pathogenesis. Horm Behav. 2012; 62: 263-71.
8. Bakhru P, Su MA. Estrogen turns down "the AIRE". J Clin Invest. 2016; 126: 1239-41.
9. Jawaheer D, Olsen J, Hetland ML. Sex differences in response to anti-tumor necrosis factor therapy in early and established rheumatoid arthritis - results from the DANBIO registry. J Rheumatol. 2012; 39: 46-53.
10. Lateef A, Petri M. Hormone replacement and contraceptive therapy in autoimmune diseases. J Autoimmun. 2012; 38: J170-J176.
11. Abdou NI, Rider V, Greenwell C, Li X, Kimler BF. Fulvestrant (Faslodex), an estrogen selective receptor downregulator, in therapy of women with systemic lupus erythematosus. clinical, serologic, bone density, and T cell activation marker studies: a double-blind placebo-controlled trial. J Rheumatol. 2008; 35: 797.

NEW DATA ON THE INFLUENCE OF ANTIRHEUMATIC DRUGS ON REPRODUCTION IN WOMEN AND MEN

M. ØSTENSEN

Department of Rheumatology, Sorlandet hospital, Kristiansand, Norway

Drug treatment of pregnant or lactating women is a challenge because two individuals are exposed to the medications: the sick mother and her healthy baby. Since pregnant or lactating women are never included in drug trials, little experience exists when a new drug is introduced on the market. Data on the safety of new medications during human pregnancy and breast feeding accumulate slowly over the years because of inadvertent drug exposure. Data on male reproduction are often completely lacking. After drug approval, information on reproduction safety given by the producer or governmental institutions are based on animal studies and are very restrictive. As a consequence, clinicians feel uncertain how to treat patients who plan to have a family, and this may lead to unwanted actions like no optimal treatment or termination of pregnancy.

Based on a systematic review of the literature between 2008 and 2015, two major consensus papers on the use of anti-rheumatic drugs during pregnancy and lactation were published in 2016 (1, 2). The paper of Flint et al. included also data on male fertility and reproduction. Both papers agree in most of their recommendations given for use during pregnancy and lactation, and differences are small.

During the three years that elapsed since the publications new data on antirheumatic drugs have been published, particularly in the field of biologics. An update on their effects on reproduction in women and men is therefore necessary.

NEW DATA ON CLASSICAL DISEASE MODIFYING DRUGS

The beneficial effect of hydroxychloroquine in suppressing disease flares when continued during pregnancy has been confirmed. Furthermore, a protection against the development of cutaneous lupus in neonates born to mothers positive for SS-A/B antibodies has been shown. Antenatal exposure to azathioprine, prednisone and tacrolimus did not cause side effects in children receiving rota virus vaccination at two and four months of age (3). Case series and case reports confirm the safety of tacrolimus in pregnancy and lactation: no increase in adverse child outcomes compared to non-Tac exposed pregnancies. Two new prospective, controlled studies including 45 and 51 first trimester exposures to leflunomide did not find an increase in congenital malformations (4).

BIOLOGICS IN PREGNANCY AND LACTATION

New studies of TNF inhibitors (TNFi) during pregnancy have confirmed for more than 3000 pregnancies that TNFi do not increase congenital malformations or miscarriage when taken in the first trimester nor do they increase prematurity or small for gestational infants when given in the 2nd and 3rd trimester. A multicenter study investigating children exposed to TNFi in utero found no increase in serious infections compared to non-exposed children (5).

The passage of certolizumab from mother to child has been studied when women had been treated throughout pregnancy or in the 3rd trimester. In a study of 16 mother-child pairs no to minimal placental transfer of CZP from mothers to infants was found, suggesting lack of *in utero* fetal exposure during the third trimester (6). These results support continuation of CZP treatment during pregnancy, when considered necessary.

Likewise, no or minimal transfer of CZP was detected in breastmilk of 17 mothers treated during lactation (7). Similar results on the passage of other biologics have confirmed low transfer of rituximab. A prospective study of breastfed infants

of mothers receiving biologics found similar risks of infection and rates of milestone achievement compared with non-breastfed infants or infants unexposed to these drugs (8). Given their low oral bioavailability and their destruction in the gastrointestinal tract of infants, maternal use of biologic therapy appears compatible with breastfeeding.

MEDICATION USE AND PREGNANCY OUTCOME IN FATHERS

The pre-conceptional use of drugs in fathers has been debated. There is no consensus at what time point before pregnancy men should stop methotrexate (MTX). Studies comparing pregnancy outcomes in men treated within three months of conception with unexposed control groups have not found an increase in the rate of congenital malformation or miscarriage (9). Most experts recommend continuing MTX in men who want to father a child.

The safety of paternal use of TNFi immediately prior to conception is limited. A population-based study from Danmark investigating the association between paternal use of TNFi within 3 months before conception and adverse birth outcomes revealed no significantly increased risks of CAs, preterm birth or SGA in exposed versus unexposed cohorts of children (10).

Data on paternal exposure to other biologics are too limited to make firm statements. However, animal studies have been reassuring (10).

CONCLUSION

Taken together no new safety issues have been observed for classical DMARDs, and the data support the recommendations given in the two consensus papers of 2016. Some new data indicate that future studies may come to different conclusions for leflunomide in women and for MTX in men. New data confirm that use of TNFi in pregnancy and lactation do not increase the risk of adverse pregnancy or child outcomes. There is still an unmet need for new data on non-anti-TNF biologics regarding pregnancy and lactation.

REFERENCES

1. Götestam Skorpen C, 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.
2. Flint J, et al. BSR and BHPR guideline on prescribing drugs in pregnancy and breastfeeding - Part I Rheumatology (Oxford). 2016; 55: 1693-7.
3. Dinelli MIS, et al. Safe administration of rotavirus vaccine in a cohort of infants exposed to immunosuppressive drugs during gestation. Transpl Infect Dis. 2018; e12951.
4. Bérard A, et al. Leflunomide use during pregnancy and the risk of adverse pregnancy outcomes. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 500-9.
5. Luu M, Continuous Anti-TNFα Use Throughout Pregnancy: Possible Complications For the Mother But Not for the Fetus. A Retrospective Cohort on the French National Health Insurance Database (EVASION). Am J Gastroenterol. 2018 Jul 2.
6. Mariette X, et al. Lack of placental transfer of certolizumab pegol during pregnancy: results from CRIB, a prospective, postmarketing, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 228-33.
7. Clowse ME, et al. Minimal to no transfer of certolizumab pegol into breast milk: results from CRADLE, a prospective, postmarketing, multicentre, pharmacokinetic study. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1890-6.
8. Matro R, et al. Exposure Concentrations of Infants Breastfed by Women Receiving Biologic Therapies for Inflammatory Bowel Diseases and Effects of Breastfeeding on Infections and Development. Gastroenterology. 2018 May 30.
9. Winter RW, Larsen MD, Magnussen B, et al. Birth outcomes after preconception paternal exposure to methotrexate: A nationwide cohort study. Reprod Toxicol. 2017; 74: 219-23.
10. Micu M, et al. Paternal exposure to antirheumatic drugs - what rheumatologists should know. Semin Arthritis Rheum. 2018 Jan 11.

TRATTAMENTI ANTI-TNF PER DONNE AFFETTE DA MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE: CONFRONTO TRA ATTEGGIAMENTI E PUNTI DI VISTA DEI MEDICI IN EUROPA E NEGLI STATI UNITI

A. TINCANI[1], P. TAYLOR[2], R. FISCHER-BETZ[3], C. ECOFFET[4], E. CHAKRAVARTY[5]

[1]Università degli Studi di Brescia; [2]Botnar Research Centre, Oxford, United Kingdom; [3]University Hospital, Düsseldorf, Germany; [4]UCB Pharma, Brussels, Belgium; [5]Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, USA

Scopo del lavoro. Comprendere meglio le percezioni e gli atteggiamenti dei clinici relativamente al trattamento delle donne in età fertile (Women of Childbearing Age-WoCBA, 18-45 anni) con anti-TNF durante gravidanza e allattamento, e ottenere informazioni sulle differenze tra clinici europei e statunitensi.

Materiali e Metodi. L'indagine, condotta negli USA (luglio 2017) e nei paesi UE5 (Francia, Italia, Spagna, Regno Unito, Germania-novembre/

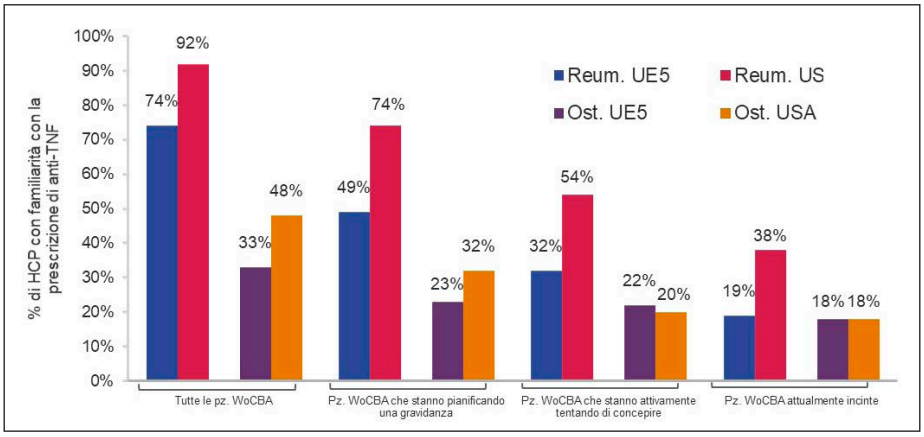


Figura 1 - Livello di familiarità nella prescrizione di trattamenti anti-TNF da parte degli HCP per le pazienti WoCBA.

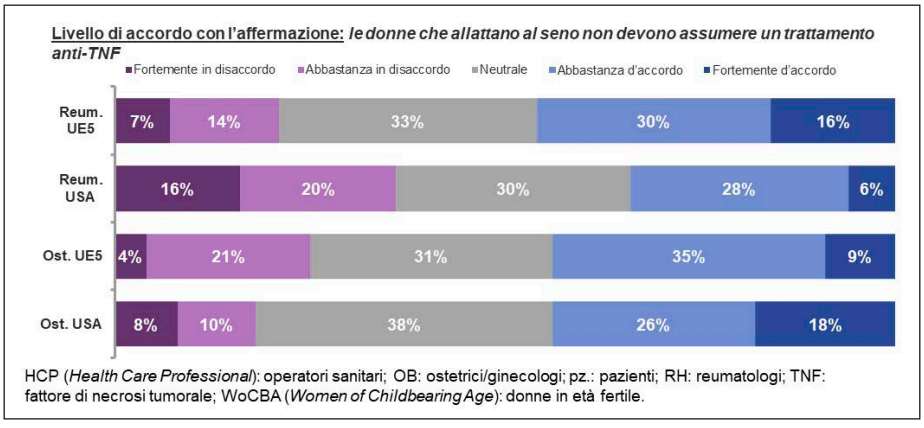


Figura 2 - Accordo degli HCP sull'interruzione degli anti-TNF durante l'allattamento al seno.

dicembre 2017), ha coinvolto reumatologi (RH), gastroenterologi (GI), dermatologi (DM) e ostetrici/ginecologi (OB). Qui vengono presentati i dati relativi a RH e OB.

Risultati. Hanno partecipato 203 clinici negli USA (50 RH e 50 OB) e 401 clinici in UE5 (152 RH e 114 OB); oltre la metà della popolazione di donne affette da malattie infiammatorie croniche (MIC) che si è rivolta agli specialisti autorizzati alla prescrizione erano WoCBA. Nel complesso, i clinici UE5 erano meno inclini a prescrivere anti-TNF alle pazienti WoCBA; rispetto agli altri specialisti, gli RH statunitensi (43%) presentavano la più alta percentuale di pazienti WoCBA a cui erano stati prescritti anti-TNF (RH UE5: 33%; DM UE: 24%; DM USA: 27%; GI USA: 31%). Tuttavia, la familiarità dei clinici con la prescrizione di anti-TNF è diminuita notevolmente sia negli USA che nei paesi UE5 con l'inizio della pianificazione familiare (Fig. 1). Gli RH (61%) e gli OB (67%) in UE5 erano più inclini a raccomandare l'interruzione del trattamento con anti-TNF prima del concepimento rispetto ai clinici statunitensi (RH: 46%; OB: 62%); analogamente, >50% di RH e OB in UE5 concordava sul fatto che le donne dovessero interrompere gli anti-TNF dopo il concepimento (RH USA: 34%; OB: 54%). Questi risultati possono essere spiegati dal fatto che più clinici statunitensi concordavano pienamente sulla necessità di prioritizzare il controllo della malattia durante la gravidanza (RH USA: 42% rispetto a RH UE5: 25%) e che la malattia controllata riducesse il rischio di complicanze durante la gravidanza (RH USA: 42% rispetto a RH UE5: 28%), nonché dall'osservazione che più RH in UE5 (34%) rispetto agli USA (12%) mostravano una maggiore preoccupazione verso gli eventi avversi, tra cui infezione o gravidanza con esito sfavorevole, nelle pazienti incinte che assumevano anti-TNF. Un maggior numero di RH in UE5 rispetto agli USA era fermamente convinto che le pazienti che allattavano al seno non dovessero assumere anti-TNF, sebbene vi fosse un elevato grado di incertezza (Fig. 2).

Conclusioni. L'indagine dimostra la variabilità della fiducia nella gestione clinica delle donne con MIC evidenziando le differenze di atteggiamento tra RH e OB e tra EU e USA. L'incertezza e le preoccupazioni sui rischi dell'uso di anti-TNF durante la gravidanza e l'allattamento sono comuni, sottolineando la necessità di una migliore informazione ed educazione dei clinici, specialmente in Europa, riguardo l'uso appropriato di anti-TNF durante la gravidanza e l'allattamento.

Keywords: *Malattie infiammatorie, Ostetrici, Reumatologo.*

EFFETTO DEL GENERE SULLA RISPOSTA CLINICA ALLA TERAPIA CON FARMACI ANTI-TNF

C. GIOIA, F.R. SPINELLI, R. PRIORI, C. IANNUCCELLI, B. LUCCHINO, A. VESTRI, G. VALESINI, M. DI FRANCO

Sapienza Università di Roma

Obiettivi. L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica autoimmune con prevalenza dello 0.5-1%, rapporto donne/uomini di 4:1 e picco di incidenza tra i 40 e i 60 anni. Il decorso della malattia comporta nel tempo un danno articolare irreversibile e l'insorgenza di comorbidità che riducono aspettativa e qualità di vita. La netta prevalenza del sesso femminile, in particolare in età fertile, implica un ruolo nella patogenesi di fattori genetici, ormonali e ambientali. Oltre alla maggiore suscettibilità alla malattia, la differenza di genere riguarda anche l'outcome. L'attività di malattia sembra essere più elevata nelle donne rispetto agli uomini (1-4) e il sesso femminile associato ad una prognosi peggiore (1). Scopo dello studio è stato indagare l'influenza del genere nella risposta a 3 e 6 mesi di pazienti affetti da AR trattati con famaci antiTNF.

Tabella I - Caratteristiche cliniche pazienti (N=94).

	T0			T3			T6		
	F (n=69)	M (n=25)	p	F (n=69)	M (n=25)	p	F (n=69)	M (n=25)	p
AD (media; IC)	12.16 (10.2-14.2)	8.44 (5.08-11.8)	0.0025	4.86 (3.65-6.06)	2.64 (0.68-4.6)	0.0046	4.75 (3.49-6.02)	2.16 (0.98-3.34)	0.0106
AT (media; IC)	5.32 (4.22-6.42)	3.56 (1.8-5.32)	0.0046	2.29 (1.59-2.82)	1.36 (0.45-2.27)	ns	2.12 (1.40-2.83)	0.6 (0.22-0.98)	0.032
SDAI (media; IC)	43.74 (36.95-50.54)	38.85 (28.55-49-12)	ns	23.13 (18.05-28.20)	22.63 (14.84-30.43)	ns	16.66 (13.54-19.77)	18.09 (10.70-25.48)	ns
CDAI (media; IC)	27.73 (24.57-30.89)	23.63 (16.32-30.95)	ns	14.28 (12.02-16.54)	10.99 (5.11-16.87)	0.0098	12.95 (10.46-15.45)	6.78 (4.21-9.36)	0.0037
DAS28 (media; IC)	5.25 (4.99-5.51)	4.38 (3.76-5.01)	0.0162	3.89 (3.62-4.16)	3.19 (2.6-3.77)	0.0176	3.74 (3.45-4.03)	3.00 (2.47-3.52)	0.0156
VAS dolore (media; IC)	5.55 (5.01-6.09)	5.23 (4.13-6.33)	ns	3.56 (2.85-4.28)	2.37 (1.60-3.13)	ns	3.47 (2.85-4.09)	2.84 (1.21-4.47)	ns
VAS paziente (media; IC)	5.61 (5.16-6.07)	5.22 (4.19-6.25)	ns	3.50 (2.98-4.02)	2.79 (1.74-3.84)	ns	3.32 (2.76-3.89)	1.98 (1.21-2.74)	0.017
VAS medico (media; IC)	4.49 (3.96-5.02)	4.27 (3.29-5.26)	ns	2.78 (2.38-3.19)	2.1 (1.27-2.94)	ns	2.52 (2.05-2.99)	1.67 (1.01-2.32)	ns
HAQ (media; IC)	1.03 (0.87-1.19)	0.97 (0.70-1.24)	ns	0.70 (0.55-0.85)	0.57 (0.36-0.78)	ns	0.90 (0.51-1.29)	0.58 (0.33-0.83)	ns

IC (intervallo di confidenza); AD: articolazioni dolenti; AT: articolazioni tumefatte; SDAI (Simple Disease Activity Index); CDAI (Clinical Disease Activity Index); DAS28 (Disease Activity Score 28); VAS (Visual Analogue Scale); HAQ (Health Assessment Questionnaire)

Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da AR (secondo i criteri classificativi ACR 1990 e 2010) candidati alla terapia con farmaci biologici antiTNF. In tutti i pazienti sono stati valutati al basale (T0), a 3(T3) e 6 (T6) mesi dall'inizio del trattamento con antiTNF (adalimumab 40 mg sc/2 sett o etanercept 50 mg sc/sett): numero di articolazioni dolenti e tumefatte, indici clinimetrici (DAS28, CDAI, SDAI, HAQ, VAS dolore, VAS attività di malattia del paziente e del medico) e parametri di laboratorio (VES, PCR, Fattore Reumatoide, anticorpi anti peptidi ciclici citrullinati-ACPA).
Risultati. È stata arruolata una coorte monocentrica di 94 pazienti: 69 donne (età media 55.2±15.4) e 25 uomini (età media 60 anni ±11.2). Dei pazienti arruolati, 80 hanno assunto etanercept (58 donne; 22 uomini) e 14 adalimumab (11 donne; 3 uomini). Dopo 3 mesi di trattamento, il DAS28 si è ridotto significativamente ed è rimasto stabile a T6 sia negli uomini che nelle donne; tuttavia, queste ultime hanno mostrato un DAS28 significativamente più elevato rispetto agli uomini a T0, T3 e T6. Inoltre, rispetto agli uomini, le donne presentavano un numero significativamente maggiore di articolazioni dolenti e tumefatte a T0, un numero di articolazioni dolenti e valori di CDAI significativamente maggiori a T3 e un numero di articolazioni dolenti e tumefatte, valori di CDAI e di VAS globale del paziente significativamente maggiori a T6. L'analisi multivariata ha evidenziato il sesso femminile come unica variabile associata ad una differenza significativa del DAS28 a T0, T3, T6.
Conclusioni. I risultati di questo studio suggeriscono come la differenza di genere possa determinare una diversa risposta al trattamento con farmaci antiTNF configurando una malattia più severa nelle donne.

BIBLIOGRAFIA

1. Kuiper S. J Rheumatol. 2001.
2. Tengstrand B. J Rheumatol. 2004.
3. Forslind K. Ann Rheum Dis. 2007.
4. Camacho EM. Arthritis Care Res. 2011.
5. Prevoo ML. Artritis Rheum. 1995.

Keywords: *Artrite reumatoide, anti-TNF, Genere.*

PREGNANCY OUTCOME IN CONNECTIVE TISSUE DISEASES: DATA FROM A SINGLE RHEUMATOLOGIC CENTRE

A. GIORDANO, F. CACCIAPAGLIA, O. MAGAZZINO, L. URSO, M.G. GIANNOTTA, G. LASELVA, L. COLADONATO, F. IANNONE, G. LAPADULA

Policlinico di Bari

Objectives. Women affected by connective tissue diseases (CTD) such as systemic lupus erythematosus (SLE), Sjogren syndrome (SjS), systemic sclerosis (SSc) and rheumatoid arthritis (RA), are frequently affected during the childbearing period and the disease may flare with pregnancy. We aimed to evaluate the distribution and the obstetric outcomes of pregnancies in patients with CTD.

Methods. In this monocentric study we retrospectively evaluated data available on the outcome of 54 pregnancies in 35 CTD patients followed in our outpatient's clinic since January 2012. Obstetric and perinatal outcomes were main outcome measures. T-test or ANOVA and Chi-squared were used to compare continuos or categorial data, when appropriate, and the odds ratio (OR) for which condition had an influence on pregnancy outcome was calculated.

Results. In our pregnancy series the most encountered rheumatic diseases were RA (33%), followed by SLE (30%), SjS (25%), and 12% of pregnancy was conducted in SSc or undifferentiated CTD. The mean maternal age was 32±5 years and the rate of nulliparity was 55% in the overall group. Forty-two (78%) babies born alive. Miscarriage, stillbirth, preeclampsia, and preterm delivery rates were 9.8, 5.8, 7.8 and 17.6%, respectively. Three children out of 42 (7.1%) live births presented birth complications or malformations. In only 3 cases (7.1%), a caesarean section was necessary. No patients had antiphospholipid syndrome, but in 3 (5.8%) women antiphospholipid antibodies were detectable in sera. SLE diagnosis compared to other CTD was significantly associated with higher risk of miscarriage (OR 13.7 95%CI 1.36-139 - P=0.01) and preterm delivery (OR 11.2 95%CI 2.24-56.6 - P=0.002). RA diagnosis was found to be protective for a preterm delivery (OR 0.05 95%CI 0.02-0.98 - P=0.008), but voluntary termination of pregnancy was found to be more prevalent in RA women (OR 5.8 95%CI 0.91-36.6 - P=0.02). We found a higher risk of preterm delivery in prior smoker women, especially if affected by SLE (OR 5.55 95%CI 1.2-24.3 - P=0.02). No significant associations were found between pregnancy outcome and disease duration or activity, specific autoantibodies, hydroxychloroquine, azathioprine and/or steroid use, antiplatelet or anticoagulant therapy. Finally, no flares were observed during pregnancy and within 6 months after the delivery.

Conclusions. In our experience most women with CTD diseases had successful pregnancies and deliver healthy babies. Every pregnancy in a patient with CTD should be regarded as high-risk pregnancy and requires careful monitoring also by the rheumatologist. Avoid smoking, even before pregnancy, and appropriate pregnancy planning with compatible treatments and interdisciplinary clinical monitoring represent essential conditions to guarantee the best outcome.

Keywords: *Pregnancy, Connective tissue diseases, Rheumatoid arthritis.*

DIFFERENCES BETWEEN MALE AND FEMALE PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SINGLE CENTER EXPERIENCE OVER 20 YEARS OF FOLLOW-UP

M. FREDI[1], F. TOMASONI[2], L. ANDREOLI[1], C. NALLI[3], I. CAVAZZANA[3], F. FRANCESCHINI[1], A. TINCANI[1]

[1]Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali Università Studi e Spedali Civili, Brescia; [2]Università degli Studi di Brescia; [3]Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili Brescia

Scopo del lavoro. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic inflammatory disease of unknown etiology involving multiple organ systems. It affects predominantly women, and according to different reports, only 4-22% of the lupus population is male. Sex differences may influence the clinical and serological expression, therapy and outcome, but the current results vary among dif-

Table I - Comparison of the cumulative manifestations between male and female.

	Historical Cohort		
	SLE male N=53 (%)	SLE female N=469 (%)	P value
Age at the onset (mean ±SD)	35.7±14.5	32.22±12.5	ns
Caucasian ethnicity	50 (94.3)	454 (96.7)	ns
Subacute lesion	7 (13.5)	21 (4.45)	**0.016 (OR 3.24; 95%CI 1.18-8.61)**
Discoid lesion	14 (26.9)	23 (4.90)	**<0.001 (OR 6.91; 95%CI 3.11-15.49)**
Malar rash	31 (59.6)	245 (52.24)	ns
Chronic alopecia	4 (7.7)	41 (8.7)	ns
Raynaud' Pheomenon	17 (32.8)	207 (44.14)	ns
Oral apthosis	17 (32.7)	155 (33)	ns
Renal involvement	20 (38.5)	145 (30)	ns
Arthritis	28 (53.8)	268 (57.1)	ns
Neurological involvement	14 (26.9)	118 (25.2)	ns
Serositic involvement	10 (19.2)	79 (16.8)	ns
Hematological involvement	17 (32.7)	167 (35.6)	ns
Anti-extractable nuclear antigens	29 (55.7)	274 (58.4)	ns
Antiphospholipid antibodies	26 (49)	291 (62.0)	0.066
Antiphospholipid syndrome	6 (11.5)	64 (13)	ns
SDI (mean ±SD)	1.84±1.68	1.4±1.39	ns
Number of patients with SDI>=1	43 (81)	314 (66.9)	**0.035 (OR 2.1; 95%IC 0.996-4.63)**

Table II - Disease activity, damage and ongoing treatment.

	Follow-up		
	SLE male N=16	SLE female N=119	P value
SLEDAI 2K (mean ±SD)	2.5±2.88	2.06±2.28	ns
SLEDAI>=6	3 (18.7)	11 (9.2)	ns
SLEDAI=0	7 (43.7)	51 (42.8)	ns
SDI (mean ±SD)	1.94±1.53	1.36±1.62	**0.086**
SDI >=1	14 (87.5)	72 (60.5)	**0.050**
Ongoing treatment			
Steroids	14 (87.5)	81 (68.1)	0.148
Mean weekly dosage of steroids (mean ±SD)	33.2±35.1	17.31±14.28	**<0001**
Hydroxychloroquine	12 (75)	91 (76.4)	ns
DMARDs	9 (56.2)	64 (53.8)	ns
Belimumab	4 (25)	11 (9)	**0.080**

ferent countries and different ethnic groups. Less is known about the clinical course of male SLE during the follow-up due to the small number of cases collected, but male sex might be a poor factor in SLE prognosis.
The aim of this work was to analyze our historical cohort and to evaluate male and female patients with an ongoing follow-up.
Materiali e Metodi. Cumulative clinical, serological manifestations, concomitant diseases of the historical SLE cohort were collected from clinical charts. Then we restricted the analysis to patients regularly followed with at least one evaluation in the past 18 months. For these patients data regarding the overall and ongoing treatments, concomitant diseases, damage index (SDI), activity index (SLEDAI-2K) were collected. For statistical analysis was used Chi-squared test, Fisher exact test, Student T test or Wilcoxon-Mann Whitney when appropriated.
Risultati. Out of the 522 SLE patients registered until May 2018 with at least 1 year of follow-up, 53 (10.1%) were men. Comparison of the cumulative manifestations between the two sexes is reported in table I. Male patients had a significantly higher frequency of discoid and subacute lesions and a trend towards lower presence of antiphospholipid antibodies. Moreover, a higher number of male patients had a SDI >=1 compared with women. Then we proceed to analyze SLE patients still on follow-up, and out of 378 regularly followed 42 are males (11%). Preliminary data are available about 135 (35.8%) patients, 16 males and 119 females. Data regarding disease activity, damage and ongoing treatment of this subpopulation are shown in table II: a higher number of male patients required steroids with a higher mean dosage compared to female. Regarding the damage index, both the mean SDI and the number of patients with a damage had a highly suggestive trend of significance compared with women.
Conclusioni. Our study confirmed the presence of differences between male and female SLE patients, both on clinical manifestations and also during the disease course. Our preliminary results on currently followed male SLE confirmed that these patients may have a more severe disease that required a higher dosage of steroids and a more frequent use of belimumab and determined a higher accrual damage.

Keywords: *Lupus, Uomini, Prognosi.*

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-SIP (SOCIETÀ ITALIANA DI PEDIATRIA)

Moderatori: R. Agostiniani (Firenze), *M. Galeazzi* (Siena)

- Analogie e differenze tra AIG sistemica e malattia di Still dell'adulto
  Relatori: *F. De Benedetti* (Roma)*, M. Govoni* (Ferrara)

- AIG oligoarticolare ANA positiva
  Relatore: *A. Ravelli* (Genova)

- L'ambulatorio di transizione
  Relatori: *R. Cimaz* (Firenze)*, E. Gremese* (Roma)

ANALOGIE E DIFFERENZE TRA AIG SISTEMICA E MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO

F. DE BENEDETTI[1], M. GOVONI[2]

[1]Roma, [2]Ferrara

Non pervenuto.

AIG OLIGOARTICOLARE ANA POSITIVA

A. RAVELLI

Genova

Non pervenuto.

L'AMBULATORIO DI TRANSIZIONE

R. CIMAZ

A.O.U. Meyer Firenze

Nell'ultima decade abbiamo assistito ad un incremento della sopravvivenza di bambini con patologie reumatiche croniche invalidanti. La conseguenza è un aumento del numero di bambini che raggiungono la vita adulta e devono affrontare una critica fase di passaggio, identificata con il termine di "transizione". Con tale termine si indica un processo attivo che riguarda le necessità mediche, psicosociali ed educative degli adolescenti durante il passaggio dalla fase pediatrica-adolescenziale a quella dell'adulto. Si tratta di un processo attivo che nei molteplici aspetti riguarda il soggetto nella sua totalità; prevede sostanzialmente 4 fasi principali:

1. Consolidamento dell'identità.
2. Stabilire delle relazioni al di fuori la famiglia.
3. Raggiungere un'indipendenza dalla famiglia.
4. Trovare la propria vocazione.

Il naturale ed armonico passaggio attraverso queste fasi progressive permette all'individuo di costruire la propria identità. È tuttavia processo difficile, complicato, che impegna sotto ogni aspetto il soggetto in ogni momento ed in ogni occasione della sua vita quotidiana. Risulta pertanto chiaro che tale periodo assume nuove problematiche in coloro che hanno disabilità e necessitano di cure appropriate e continue per la malattia di cui sono affetti. Applicando il concetto di "transizione" al giovane adulto affetto da patologie croniche come quelle reumatiche, emergono nuove e specifiche problematiche che inevitabilmente necessitano di altrettanto specifiche ed adeguate risposte. Affinché il conseguimento di un'autonomia propria dell'età adulta si realizzi è necessario un progressivo ed armonico passaggio attraverso le fasi della transizione, e questa necessità è ancora più indispensabile per il giovane adulto affetto da patologie reumatiche croniche.

I giovani adulti con patologie reumatiche croniche presentano spesso significativi handicap fisici, psichici e sociali tali da necessitare un'attenta valutazione al momento di passaggio fra l'età pediatrica e l'età adulta. Il decorso di patologie reumatiche croniche è spesso imprevedibile e fluttuante, caratterizzato da improvvise modificazioni dello stato di malattia, anche per eventi banali. Contemporaneamente il giovane adulto va incontro a cambiamenti biologici, emozionali e sociali talora così rapidi e tumultuosi, che difficilmente, se non adeguatamente consapevole e preparato, il medico è capace di affrontare e gestire.

Un numero sempre crescente di soggetti affetti da patologie reumatiche croniche sviluppa nell'età adolescenziale e quindi poi nell'età adulta tutta una serie di condizioni fisiche, psichiche e sociali nonché limitazioni funzionali che inevitabilmente alterano il suo rapporto con la realtà quotidiana.

Tra le problematiche più frequenti e severe che si possono osservare in questa fase, alcuni esempi sono rappresentati dalla riduzione del potenziale di crescita, dalle alterazioni dello sviluppo craniofaciale, dall'osteoporosi, dal ritardo puberale, e dall'aumento del rischio aterosclerotico. Tutti questi aspetti sono conseguenze dirette o indirette o della patologia di base o dei trattamenti farmacologici di lunga durata.

Inoltre, un aspetto rilevante delle problematiche legate all'adolescenza e al periodo di transizione da bambino ad adulto è legato alle relazioni sociali e alla vita di relazione. A causa delle possibili situazioni invalidanti legate alla patologia, lo sviluppo di responsabilità sociali può infatti risultare compromesso, con incapacità a raggiungere una completa indipendenza dalla famiglia. La lunga durata di malattia ha come conseguenze delle implicazioni psicosociali che possono talora sfociare in veri e propri disturbi di ordine psichiatrico, con manifestazione quali stati ansiosi, nelle forme più lievi, fino alla depressione. Tutto ciò si può tradurre in un rifiuto della malattia ancora presente

e conseguente rifiuto della terapia. La fase di passaggio dall'adolescenza alla vita adulta è scandito dall'ingresso nel mondo del lavoro, fase importante nella vita di ogni persona.
L'aumento dell'aspettativa e della qualità di vita per le patologie autoimmuni ha infine messo in luce una serie di problematiche una volta sconosciute quali la contraccezione e la gravidanza.
Vi sono quindi necessità ed esigenze specifiche per le quali il pediatra può risultare ormai non più adeguato, e l'internista ancora non pronto. D'altra parte non si può chiedere ad un soggetto, in una fase così delicata del suo sviluppo psicofisico, di adattarsi d'improvviso e repentinamente ai modi di pratica e cura di un ambulatorio per adulti. È necessario, quindi, un momento di transizione, più o meno lungo, in funzione delle caratteristiche peculiari di ciascun soggetto e della sua malattia. È necessario un naturale e graduale passaggio nell'età adulta, per permettere al giovane adulto di accettare gradatamente ed efficacemente la sua nuova condizione. È chiaro che, se il percorso della "transizione" deve riguardare il passaggio dalla scuola al lavoro, dalla famiglia ad una vita familiare indipendente nella comunità, il percorso dovrà anche riguardare il passaggio da un'assistenza sanitaria pediatrica ad una specifica per l'età adulta. Risulta pertanto necessaria e d'obbligo una stretta reciproca ed armonica collaborazione fra il reumatologo pediatra ed il reumatologo dell'adulto.

BIBLIOGRAFIA

The role of the Pediatricians in transitioning children and adolescents with developmental disabilities and chronic illnesses from school to work or college. American Academy of Pediatrics. Committee on children with disabilities. Pediatrics. 2000; 106: 854-6.

A consensus statement on health care transition for young adults with special health care needs. American Academy of Pediatrics. American Academy of Family Physicians. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. Pediatrics. 2002; 110: 1304-06.

Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. Rheumatology. 2002; 41: 1428-35.

Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: education and employment. Rheumatology. 2002; 41: 1436-39.

Packham JC, Hall MA. Long-term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: social function, relationships and sexual activity. Rheumatology. 2002; 41: 1440-43.

Reiss J, Gibson R. Health care transition: destinations unknown. Pediatrics. 2002; 110: 1307-14.

Scal P. transition for youth with chronic conditions: primary care physicians'approaches. Pediatrics. 2002; 110: 13015-21.

White PH. Success on the road to adulthood. Issues and hurdles for adolescents with disabilities. Rheumatic Disease Clinics of North America. 1997; 23: 697-707.

White PH. Access to health care: health insurance considerations for young adults with special health care needs/disabilities. Pediatrics. 2002; 110: 1328-35.

COMUNICAZIONI ORALI
MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: F. Ceccarelli (Roma)*, R. Neri* (Pisa)

RELAZIONE TRA LIVELLI SIERICI DI ANTICORPI ANTI-SSA E ANTI-JO1 E INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

M. Giannini, M. Tampoia, L. Abbracciavento, F. Girolamo, A. Lia, D. D'abbicco, F. Cafarelli, L. Coladonato, F. Iannone
Bari

LA VALUTAZIONE DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELLE IRREGOLARITÀ PLEURICHE E ANALISI SEMI-QUANTITATIVA E QUANTITATIVA DELL'IMPEGNO POLMONARE ALLA TC

S. Barsotti, C. Romei, E. Cioffi, C. Roncella, E. Perrone, A. Tripoli, F. Ferro, M. Mosca, F. Falaschi, R. Neri
Pisa

TERAPIA B-DEPLETIVA NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA (PSS): INDICAZIONI, EFFICACIA CLINICA, MODIFICAZIONI DEL QUADRO ECOGRAFICO SALIVARE E TOLLERABILITÀ NEL LUNGO TERMINE UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

F. Ferro, N. Luciano, E. Elefante, R. Talarico, E. Calabresi, V. Signorini, A. Tripoli, M. Mosca, C. Baldini
Pisa

ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA E SECONDARIA A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONI CON L'ISTOPATOLOGIA E IL FLUSSO SALIVARE PER L'INQUADRAMENTO COMPOSITO DELL'IMPEGNO GHIANDOLARE

N. Luciano, F. Ferro, V. Donati, E. Elefante, G. Bastianini, S. Fonzetti, C. Tani, M. Mosca, C. Baldini
Pisa

CLINICAL IMPACT OF ANTI-MDA5 ANTIBODIES: DESCRIPTION OF A MULTIDISCIPLINARY INTERNATIONAL COHORT

F. Motta[1], F. Meloni[1], S. Castaneda[2], F. Iannone[3], C. Montecucco[1], A. Pesci[4], R. Caporali[1], M. Matucci Cerinic[5], G. Zanframundo[1], M. Belliato[1], F. Sciutti[1], P. Bini[1], E. Marchioni[1], I. Cavazzana[6], F. Franceschini[6], F. Crisafulli[6], S. Barsotti[7], R. Neri[7], M. Piga[8], S. Bellando Randone[5], S. Guiducci[5], M. Giannini[3], G. Emmi[5], C. Nannini[9], G. Zampogna[10], G. Dei[4], M. Govoni[11], C. A. Scire[11], N. Pipitone[1], L. Quartuccio[13], S. De Vita[13], R. Gerli[14], E. Bartoloni Bocci[14], E. Arrigoni[15], J. Cifrian[16], I. Villa Blanco[17], C. Valenzuela[2], A. Alfranca[2], J. Vega[18], S. Prieto[19], F. Romero Bueno[2], A. Mera Varela[20], N. Perez Gomez[20], I. Cabezas Rodriguez[21], A.M. Brandy-Garcia[22], I. Morante Bolado[22], J. Bachiller-Corral[2], A. Sifuentes Giraldo[2], J. González Moreno[23], A. Meyer[24], S. Hirschi[24], F. Maurier[25], M. Geisler[25], J. Perrin[25], U. Schneider[26], E. Feist[26], J. Distler[27], J. Knitza[27], H. Lorenz[28], U. Drott[29], C. Delbrück[29], R.E. Voll[30], S. Wendel[30], F. Bonella[31], J.A Pereira da Silva[32], C.J. Matos Costa[32], M. F. Moraes-Fontes[33], J.E. Fonseca[33], R. Marques[33], L. Vazquez[34], L. Damian[35], G. Cagnotto[36], Y. Piette[37], V. Smith[37], D. Cammelli[5], P. Parronchi[5], B. Biagioni[5], A. Mathieu[38], J. Rojas-Serrano[34], E. De Langhe[34], M.A. Gonzalez-Gay[16], M. Mosca[7], F. Furini[11], L. Cavagna[1], I. Chiapparoli[1]
Pavia[1], Madrid - ES[2], Bari[3], Monza[4], Firenze[5], Brescia[6], Pisa[7], Cagliari[8], Prato[9], Brunico, BZ[10], Ferrara[11], Reggio Emilia[12], Udine[13], Perugia[14], Piacenza[15], Santander - ES[16], Cantabria - ES[17], Alicante - ES[18], Barcellona - ES[19], Santiago de Compostela - ES[20], Valladolid - ES[21], Oviedo - ES[22], Palma di Majorca - ES[23], Strasbourg - FR[24], Metz - FR[25], Berlino - DE[26], Erlangen - DE[27], Heidelberg - DE[28], Frankfurt am Main - DE[29], Freiburg - DE[30], Essen - DE[31], Coimbra - PRT[32], Lisboa - PRT[33], Mexico City - MEX[34], Cluj - RO[35], Lund - SWE[36], Ghent - BE[37], Cagliari[38], Louvain - BE[39]

EVALUATION OF SALIVARY AND PLASMA MIRNA LEVELS IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME, AND CORRELATIONS WITH CLINICAL AND ULTRASONOGRAPHIC OUTCOMES

R. Talotta[1], V. Mercurio[1], S. Bongiovanni[1], C. Vittori[1], L. Boccassini[1], F. Rigamonti[1], A. Batticciotto[2], F. Atzeni[3], D. Trabattoni[1], P. Sarzi-Puttini[1], M. Biasin[1]
Milano[1], Varese[2], Messina[3]

RELAZIONE TRA LIVELLI SIERICI DI ANTICORPI ANTI-SSA E ANTI-JO1 E INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

M. GIANNINI[1], M. TAMPOIA[2], L. ABBRACCIAVENTO[2], F. GIROLAMO[3], A. LIA[3], D. D'ABBICCO[4], F. CAFARELLI[1], L. COLADONATO[1], F. IANNONE[1]

[1]Unit of Rheumatology (DETO), Policlinico Hospital, University of Bari; [2]Laboratory of Clinical Pathology, University Hospital of Bari; [3]Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, Unit of Neurophysiopathology, Policlinico Hospital, Bari; [4]Institute of General Surgery G Marinaccio (DETO), Policlinico Hospital, University of Bari

Scopo del lavoro. Studiare la relazione tra i livelli sierici degli autoanticorpi anti-Jo1 e anti-SSA e gli indici di attività di malattia inclusi i parametri di funzionalità respiratoria (PFTs), in pazienti affetti da Miopatie Infiammatorie Idiopatiche (IIMs) con Interstiziopatia polmonare (ILD).

Materiali e Metodi. In una coorte monocentrica di 130 pazienti affetti da IIMs, ne sono stati retrospettivamente esaminati 49 (40 F; 22 PM, 25 DM, 1 IBM; età media all'esordio della ILD 51 anni, range: 23-83) con ILD definita alla TC torace ad alta risoluzione (HRCT).

Sono stati raccolti i dati relativi alle manifestazioni cliniche, ai parametri di laboratorio, al pattern di ILD alla HRCT, ai parametri di funzionalità respiratoria (FVC, FEV1 e DLCO), alla terapia; gli score del Manual Muscle Test (MMT-12), dell'Health Assessment Questionnaire (HAQ) e del Physician Global Assessment (PGA) all'esordio della ILD. Sui sieri dei pazienti raccolti al baseline (esordio della ILD) sono stati ricercati gli anticorpi anti-nucleo (ANA) e il pattern citoplasmatico di fluorescenza, gli anticorpi miosite-specifici (MSAs) e miosite-associati (MAA) ed è stata dosata la ferritinemia. Gli ANA sono stati valutati mediante immunofluorescenza indiretta su HEp-2, MSAs (JO1, EJO, OJ, PL7, PL12, SRP, HMGCR, Mi2, TIF1 gamma, MDA5, NXP2, SAE) e MAAs (Ro52, Ku, PM/Scl 75-100, RNP, Scl70) mediante line-blot con Kit EUROIMMUN. Gli anti-SSA e gli anti-Jo1 sono stati studiati anche in chemiluminescenza. Le analisi di correlazione sono state effettuate usando test parametrici e non parametrici in base alla distribuzione dei dati.

Risultati. 45 dei 49 (91,8%) pazienti sono risultati positivi per MSAs e/o MAAs. 40 dei 45 pazienti (88%) positivi per almeno un MSA. La doppia positività per MSA and anti-Ro52 è stata osservata in 21 pazienti su 40 (52,5%), essendo l'associazione anti-Jo1/SSA la più frequente (15/21, 71,4%). Tra tutte le correlazioni studiate tra i livelli di anti-Jo1 o anti-SSA e gli indici di attività di malattia (PGA, MMT-12, HAQ, parametri di funzionalità respiratoria), è stata riscontrata una correlazione significativa solo tra livelli di anti-Jo1 e PGA (P=0,03, R=0,46). Non è stata riscontrata alcuna correlazione significativa tra livelli sierici di autoanticorpi e livelli sierici di ferritina.

Conclusioni. I nostri risultati confermano che l'interstiziopatia polmonare in pazienti affetti da IIMs si associa alla positività autoanticorpale. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi in più ampie coorti di pazienti per comprendere se i livelli sierici di autoanticorpi influiscono sull'*outcome* globale. Diversamente dai dati seppur controversi presenti in letteratura (1), nella nostra coorte di pazienti i livelli sierici di ferritina non sembrano un biomarker di severità del coinvolgimento polmonare in corso di IIMs.

BIBLIOGRAFIA

1. Xu Y, et al. Predictive factors of rapidly progressive-interstitial lung disease in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Clin Rheumatol. 2016; 35: 113-6.

Keywords: *Miopatie infiammatorie, Interstiziopatia polmonare, Autoanticorpi.*

LA VALUTAZIONE DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELLE IRREGOLARITÀ PLEURICHE E ANALISI SEMI-QUANTITATIVA E QUANTITATIVA DELL'IMPEGNO POLMONARE ALLA TC

S. BARSOTTI[1], C. ROMEI[2], E. CIOFFI[1], C. RONCELLA[3], E. PERRONE[2], A. TRIPOLI[1], F. FERRO[1], M. MOSCA[1], F. FALASCHI[2], R. NERI[1]

[1]U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; [2]U.O. Radiologia 2, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; [3]U.O. Radiologia 1, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. Sebbene la TC rappresenti il gold standard per la valutazione dell'interstiziopatia polmonare (ILD) nelle miopatie infiammatorie idiopatiche (MII), recentemente sono stati proposti nuovi approcci con metodi ecografici. Scopo del nostro lavoro è quello di confrontare la valutazione ecografica delle irregolarità pleuriche (PI) con le alterazioni TC, valutate secondo metodo semi-quantitativo (visual score di Warrick, WS) e quantitativo (software CALIPER).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 45 pazienti con MII - criteri di Bohan e Peter (M:F=15:30, 23 PM, 22 DM, 1 IBM), età 64±12 anni e durata di malattia 54±86 mesi.

Sono stati valutati i seguenti parametri clinici: anticorpi antisintetasi (ASA) e 2 questionari PRO, Leicester CoughQuestionnaire (LCG) e St. George Respiratory Outcome (SRQ). L'ecografia polmonare è stata eseguita con sonda lineare da 8-18MHz, in 53 spazi intercostali. Ogni spazio è stato valutato con uno score da 0 a 2: 0 (PI assenti), 1 (lievi PI - 3-5mm), 2 (marcate PI >5 mm), sommati per ottenere lo score totale (PIS). Le immagini TC sono state valutate da un radiologo esperto per ottenere WS. Ventisei TC sono state valutate anche in modo quantitativo con software CALIPER per ottenere i valori ILD% (somma dei valori percentuali di ground-glass, reticolazioni e honeycombing) e PVRS% (impegno totale vascolare polmonare espressa come percentuale del volume vascolare (PVRS%).

Risultati. Le PI sono state riscontrate in tutti i pazienti con un valore medio PIS di 25±14. L'analisi semiquantitativa delle TC ha dimostrato impegno interstiziale in 32 pazienti (71%) con un WS medio di 7,2±7,0. I valori medi di ILD% e PVRS% identificati da CALIPER sono stati rispettivamente di 2,9±5,72% e 2,56±1,29%.

LCG ha mostrato correlazione negativa sia con PIS (r=-0,484 p=0,012) che con i parametri radiologici per il WS (r=-0.514 p<0.007) e con i parametri CALIPER: ILD% (r=-0,819 p<0,001) e PVRS% (r=-0,759 p<0,001). SRQ non ha mostrato correlazioni statisticamente significative.

Il valore PIS correla sia con il WS (r=0,716 p<0,001) che con i valori di ILD% e PVRS% (rispettivamente r=0,559 p=0,003 e r=0,615 p<0,001). Inoltre, è stata identificata una buona correlazione anche tra WS ed i valori CALIPER ILD% e PVRS% (r=0,693 p<0,001 e r=0,651 p<0,001).

La presenza di ASA è stata riscontrata in 11 pazienti (8 Jo-1, 3 Pl-7) e la loro presenza si associa con valori maggiori di PIS, WS e ILD% (p<0.001) ma non della PVRS%.

Conclusioni. Sebbene siano necessarie ulteriori valutazioni su gruppi più numerosi di pazienti, anche per definire dei cut-off ottimali dei valori ottenuti con le metodiche, il nostro studio suggerisce un ruolo della valutazione ecografica delle PI come screening iniziale dell'impegno polmonare in pazienti con MII e di CALIPER per la quantificazione della TC, maggiormente riproducibile nei pazienti con MII.

Keywords: *Ecografia polmonare, HRCT, Interstiziopatia polmonare.*

TERAPIA B-DEPLETIVA NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA (PSS): INDICAZIONI, EFFICACIA CLINICA, MODIFICAZIONI DEL QUADRO ECOGRAFICO SALIVARE E TOLLERABILITÀ NEL LUNGO TERMINE. UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

F. FERRO, N. LUCIANO, E. ELEFANTE, R. TALARICO, E. CALABRESI, V. SIGNORINI, A. TRIPOLI, M. MOSCA, C. BALDINI

U.O. Reumatologia, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Descrivere, in una coorte monocentrica di pazienti con sindrome di Sjögren primitiva (pSS) sottoposti a terapia con Rituximab (RTX), indicazioni e schemi di trattamento, tollerabilità del farmaco ed efficacia clinica, anche in termini di eventuali modifiche del quadro ecografico salivare (SGUS).

Metodi. Nello studio sono stati inclusi pazienti con pSS (AECG-2002) trattati con RTX. Ne sono stati raccolti retrospettivamente dati demografici, clinici, sierologici e bioumorali, indicazioni alla terapia con RTX, schemi di trattamento (ciclo singolo o cicli ripetuti), indici di risposta clinica (ESSDAI) ed eventi avversi.

Risultati. Dalla coorte iniziale di 378 pazienti, abbiamo identificato 34 pazienti (M/F=3/31) sottoposti ad almeno un ciclo di trattamento con RTX. Di questi, 16 erano stati sottoposti a terapia con RTX solo su indicazione ematologica per malattia linfoproliferativa. I restanti 18/34 pazienti (M/F=1/17) con età mediana di 47,5 anni (IQR 36-62,25) e durata mediana di malattia di 10 anni (IQR 7,5-13) hanno ricevuto almeno un ciclo di RTX con le seguenti indicazioni: 7/18 vasculite crioglobulinemica, 7/18 ESSDAI moderato per sintomi costituzionali e segni di attivazioni B-linfocitaria, 2/18 impegno ematologico, 1/18 artrite, 1/18 impegno polmonare. La terapia B-depletiva ha portato a una significativa riduzione dell'attività di malattia nella totalità dei casi trattati ($p<0.05$). La SGUS pre e post-RTX è stata eseguita in 7 pazienti. Un miglioramento significativo dello score di ecogenicità è stato osservato solo in un caso mentre le lesioni elementari sono rimaste stabili negli altri casi. Sei pazienti sono stati sottoposti a cicli ripetuti di trattamento: in 3/6 RTX è stato somministrato on demand solo una seconda volta mentre nei restanti 3 sono stati effettuati molteplici cicli di ritrattamento per il mantenimento della remissione (6, 6 e 11). Il trattamento con RTX è stato ben tollerato da 10/18 pazienti; 2/18 hanno sviluppato una reazione allergica, 2/18 riacutizzazioni di HZV e 4/18 infezioni intercorrenti (1 caso con severa ipogammaglobulinemia ha necessitato di terapia sostitutiva con Ig).

Conclusioni. RTX è un farmaco sicuro e generalmente ben tollerato anche sul lungo termine e dopo cicli ripetuti di trattamento nella pSS. Le reazioni allergiche e il rischio di infezioni rimangono una questione aperta per alcuni pazienti sottolineando l'importanza di una terapia personalizzata nei diversi subset di malattia. Il ruolo dell'ecografia nel monitoraggio della risposta al trattamento rimane incerto.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Rituximab, Linfoma.*

ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI NELLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMITIVA E SECONDARIA A LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: CORRELAZIONI CON L'ISTOPATOLOGIA E IL FLUSSO SALIVARE PER L'INQUADRAMENTO COMPOSITO DELL'IMPEGNO GHIANDOLARE

N. LUCIANO, F. FERRO, V. DONATI, E. ELEFANTE, G. BASTIANINI, S. FONZETTI, C. TANI, M. MOSCA, C. BALDINI

U.O. Reumatologia, Università di Pisa

Introduzione. La valutazione dell'impegno ghiandolare in corso di Sindrome di Sjögren primitiva (pSS) e secondaria (sSS) si avvale di diversi strumenti diagnostici quali l'ecografia delle ghiandole salivari maggiori (SGUS), la scialometria e la biopsia delle ghiandole salivari minori (MSGB). Le correlazioni tra la SGUS, l'istologia e il flusso salivare non stimolato (USFR) sono state esplorate ad oggi solo parzialmente. Rimane inoltre da definire se una valutazione composita basata sulle tre indagini suddette possa aiutare a definire pattern diversi di infiammazione e disfunzione ghiandolare, nell'ottica di strategie terapeutiche personalizzate.

Scopo del lavoro.

1) Analizzare la correlazione tra SGUS, istologia e USFR in pazienti con pSS e con sSS associata a Lupus Eritematoso Sistemico (LES-sSS);
2) Definire la prevalenza dei patterns di impegno ghiandolare definiti dalla combinazione di SGUS, istologia e USFR in corso di pSS e LES-sSS.

Pazienti e Metodi. Nello studio sono stati inclusi pazienti di nuova diagnosi affetti da pSS e LES-sSS. Tutti i soggetti sono stati sottoposti a valutazione reumatologica completa, MSGB, scialometria e SGUS. La SGUS è stata effettuata dallo stesso operatore valutando il grado di alterazione dell'ecogenicità delle ghiandole secondo una scala da 0-4.

Risultati. Nello studio sono stati arruolati 78 pazienti affetti da pSS e 15 da LES-sSS. Lo score ecografico è risultato maggiormente correlato al focus score (FS) (r=0.618, p=0.001) che al flusso salivare non stimolato (r=-0.361, p=0.03). Combinando i parametri ecografico, istologico e funzionale sono stati identificati 4 pattern principali di impegno ghiandolare. Il pattern più frequentemente osservato (pattern a) sia nello pSS (32%) che nel LES-sSS (40%) è stato quello caratterizzato da alterazioni ecografiche, USFR conservato e alto focus score. Gli altri pattern osservati sono stati: pattern (b) caratterizzato da alterazioni ecografiche, USFR ridotto e alto focus score (26% pSS vs 20% LES-sSS); pattern (c) caratterizzato da SGUS normale, USFR conservato e basso FS (22% pSS vs 27% LES-sSS); pattern (d) caratterizzato da SGUS normale, USFR conservato e alto FS (20% pSS vs 13% LES-sSS). I pazienti con pattern (a) e (b) presentavano una più alta frequenza di anticorpi anti-Ro/SSA, fattore Reumatoide e ipergammaglobulinemia. Quelli inclusi nel pattern (b) presentavano con maggiore frequenza già elementi istologici e lesioni elementari sonografiche suggestive per danno ghiandolare.

Conclusioni. Lo studio dimostra una buona correlazione tra le alterazioni ecografiche delle ghiandole salivari maggiori e l'infiltrato infiammatorio nella biopsia, sia nello pSS che nelle forme di LES-sSS. La combinazione integrata dell'ecografia con le altre indagini diagnostiche sembra permettere di correlare l'infiammazione tissutale con la disfunzione ghiandolare. Tale inquadramento composito può rappresentare il prerequisito per una terapia personalizzata delle manifestazioni ghiandolari in corso di pSS e sSS.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Ecografia delle salivari, Lupus eritematoso.*

CLINICAL IMPACT OF ANTI-MDA5 ANTIBODIES: DESCRIPTION OF A MULTIDISCIPLINARY INTERNATIONAL COHORT

F. MOTTA[1], F. MELONI[1], S. CASTANEDA[2], F. IANNONE[3], C. MONTECUCCO[1], A. PESCI[4], R. CAPORALI[1], M. MATUCCI CERINIC[5], G. ZANFRAMUNDO[1], M. BELLIATO[1], F. SCIUTTI[1], P. BINI[1], E. MARCHIONI[1], I. CAVAZZANA[6], F. FRANCESCHINI[6], F. CRISAFULLI[6], S. BARSOTTI[7], R. NERI[7], M. PIGA[8], S. BELLANDO RANDONE[5], S. GUIDUCCI[5], M. GIANNINI[3], G. EMMI[5], C. NANNINI[9], G. ZAMPOGNA[10], G. DEI[4], M. GOVONI[11], C.A. SCIRÈ[11], N. PIPITONE[1], L. QUARTUCCIO[13], S. DE VITA[13], R. GERLI[14], E. BARTOLONI BOCCI[14], E. ARRIGONI[15], J. CIFRIAN[16], I. VILLA BLANCO[17], C. VALENZUELA[2], A. ALFRANCA[2], J. VEGA[18], S. PRIETO[19], F. ROMERO BUENO[2], A. MERA VARELA[20], N. PEREZ GOMEZ[20], I. CABEZAS RODRIGUEZ[21], A.M. BRANDY-GARCIA[22], I. MORANTE BOLADO[22], J. BACHILLER-CORRAL[2], A. SIFUENTES GIRALDO[2], J. GONZÁLEZ MORENO[23], A. MEYER[24], S. HIRSCHI[24], F. MAURIER[25], M. GEISLER[25], J. PERRIN[25], U. SCHNEIDER[26], E. FEIST[26], J. DISTLER[27], J. KNITZA[27], H. LORENZ[28], U. DROTT[29], C. DELBRÜCK[29], R.E. VOLL[30], S. WENDEL[30], F. BONELLA[31], J.A PEREIRA DA SILVA[32], C.J. MATOS COSTA[32], M.F. MORAES-FONTES[33], J.E. FONSECA[33], R. MARQUES[33], L. VAZQUEZ[34], L. DAMIAN[35], G. CAGNOTTO[36], Y. PIETTE[37], V. SMITH[37], D. CAMMELLI[5], P. PARRONCHI[5], B. BIAGIONI[5], A. MATHIEU[38], J. ROJAS-SERRANO[34], E. DE LANGHE[34], M.A. GONZALEZ-GAY[16], M. MOSCA[7], F. FURINI[11], L. CAVAGNA[1], I. CHIAPPAROLI[1]

[1]Università degli Studi e Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, ERN ReCONNET, Pavia; [2]Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spagna; [3]Università degli Studi, Bari; [4]Università degli Studi Milano Bicocca e ASST Ospedale S. Gerardo, Monza; [5]Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, ERN ReCONNET, Firenze; [6]Azienda Ospedaliera Universitaria, ERN ReCONNET, Brescia; [7]Azienda Ospedaliera Pisana, ERN ReCONNET, Pisa; [8]Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari; [9]Ospedale di Prato; [10]Ospedale di Brunico, Brunico; [11]Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna, Ferrara; [12]IRCCS Ospedale S. Maria, Reggio Emilia; [13]Università degli Studi e Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; [14]Università degli Studi, Perugia; [15]Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; [16]Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Spagna; [17]Sierralana HospitalCantabria, Spagna; [18]Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spagna; [19]University Hospital, Alicante Spagna; [20]University Hospital Clinic, Barcelona, Spagna; [21]University Hospital J Dìaz, Madrid, Spagna; [22]University Hospital Santiago de Compostela, Spagna; [23]Hospital Universitario Rio Hortega, Valladolid, Spagna; [24]Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo, Spagna; [25]Hospital Universitario Ramon y Cajal, Madrid, Spagna; [26]Hospital Universitario Son Llàtzer, Palma di Majorca, Spagna; [27]Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, ERN ReCONNET, Strasbourg, Francia; [28]HPMetz, Metz, Francia; [29]Charite University Hospital, ERN ReCONNET, Berlino, Germania; [30]Friedrich Alexander University of Erlangen-Nürnberg and Universitätsklinikum, Erlangen, Germania; [31]University of Heidelberg, Heidelberg, Germania; [32]University of Frankfurt am Main, Frankfurt am Main, Germania; [33]University of Freiburg, Freiburg, Germania; [34]Hochschulambulanz Interstitielle und Seltene Lungenkrankheiten, Essen, Germania; [35]Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portogallo; [36]University Hospital Lisboa Central, ERN ReCONNET, Lisboa, Portogallo; [37]University Hospital Lisboa Norte, ERN ReCONNET, Lisboa, Portogallo; [38]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico; [39]Emergency County Teaching Hospital, Cluj-Napoca, ERN ReCONNET, Cluj, Romania; [40]Lund University, Skane University Hospital, Lund, Svezia; [41]Ghent University Hospital, ERN ReCONNET, Ghent, Belgio; [42]Università di Firenze; [43]Azienda Ospedaliera Universitaria, Cagliari; [44]Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias, Mexico City, Mexico; [45]University Hospitals Leuven (UZ Leuven), Louvain, Belgio; [46]Hospital Universitario Marques de Valdecilla, Santander, Spagna

Scopo del lavoro. To describe a large population of anti-MDA5 antibodies positive patients and define their clinical characteristics.

Materiali e Metodi. Retrospective data collection of a multidisciplinary cohort of anti-MDA5 positive patients. Clinical manifestations were grouped in classic triad findings [arthritis, myositis and Interstitial lung disease (ILD)] and accompanying findings (Raynaud's phenomenon, Mechanic's hands, Gottron's papules and sign, heliotrope rash, V sign, etc.).

Risultati. We enclosed 127 patients (84 females, 66%; 43 males, 34%), mainly diagnosed with dermatomyositis (64, 50%), amyopathic dermatomyositis (28, 22%), or with other overlap myositis (19, 15%). In median, age at disease onset

Table I - Clinical spectrum status at disease onset and at last follow-up. In 9 patients it was not possible to define the timing of apperance of triad findings; these patients at the end of follow-up had a clinical picture of myositis and ILD (n=7) and of arthritis and ILD (n=2). Legend: ILD= interstitial lung disease.

	Arthritis	Myositis	ILD	Arthritis and ILD	Arthritis and Myositis	Myositis and ILD	Arthritis, Myositis and ILD	No triad
Disease onset (n, %)	17 (14%)	24 (20%)	28 (25%)	8 (7%)	16 (14%)	9 (7%)	10 (8%)	6 (5%)
End of follow-up (n, %)	4 (3%)	15 (13%)	27 (23%)	15 (13)	13 (11%)	15 (13)	24 (20%)	5 (4%)

was 51 years (IQR 40-62), diagnostic delay 5 months (IQR 2-14) and follow-up 24 months (IQR 9-63). Ninety patients (71%) had ILD, 74 myositis (58%), 58 arthritis (46%) and 108 (85%) accompanying findings. Triad findings cluster changed overtime in 33 patients (26%) (table 1). ILD was rapidly progressive (RP) in 47 patients (37%) and in 20 cases (16%) occurred after a chronic/asymptomatic ILD onset (median 7 months, IQR 4-14). Twenty-four/47 RP-ILD (51%) were admitted in Intensive Care Unit (ICU): 5 (21%) were treated with Extracorporeal-Membrane- Oxygenation, 10 (42%) with mechanical-invasive, 3 (12%) with mechanical-non-invasive ventilation, 6 (25%) with non-mechanical ventilation. Muscle involvement was mainly symptomatic (64/74 patients, 90%) and arthritis mainly polyarticular and symmetrical (42/58 patients, 72%). Eighteen patients (14%) had an history of cancer, in 7 cases (6%) very close (±1 year) to disease onset. Antinuclear antibodies (ANA) were positive in 69 patients (54%), and anti-Ro antibodies in 39 (31%). Main prescribed treatments were: prednisone 90 patients (71%), methotrexate 33 (26%), cyclosporine 27 (21%), mycophenolate mofetil 25 (19%), IVIG 20 (16%), cyclophosphamide 28 (22%), rituximab 17 (13%). Twenty patients (16%) died: 9, 45%, for ILD; 2, 10%, for both ILD and infection or infection and cancer; 1, 5%, for ILD and cancer; 1, 5%, for suffocation and 3, 15%, for not-specified reasons. ICU death rate was 16/20 (80%).

Conclusioni. In anti-MDA5 positive patients, ILD is the most frequent finding. RP-ILD may occur also in patients presenting with symptomatic/chronic ILD. ICU admission for ILD is associated with a low rate of survival. Poliarticular and symmetrical joint involvement is quite common. In our cohort, muscle involvement was mainly symptomatic. We confirmed the high prevalence of cutaneous involvement and identified a high percentage of neoplasms, frequently close to disease onset.

BIBLIOGRAFIA

Labrador-Horrillo M, et al. J Immunol Res. 2014; 2014: 290797.

Keywords: *Anticorpi anti-MDA5, RP-ILD, Prognosi.*

EVALUATION OF SALIVARY AND PLASMA MIRNA LEVELS IN PATIENTS WITH SJÖGREN'S SYNDROME, AND CORRELATIONS WITH CLINICAL AND ULTRASONOGRAPHIC OUTCOMES

R. TALOTTA[1], V. MERCURIO[2], S. BONGIOVANNI[3], C. VITTORI[2], L. BOCCASSINI[3], F. RIGAMONTI[3], A. BATTICCIOTTO[4], F. ATZENI[5], D. TRABATTONI[2], P. SARZI-PUTTINI[3], M. BIASIN[2]

[1]University of Milan, Laboratory of Genetics, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milan; [2]Department of Biomedical and Clinical Sciences, Luigi Sacco University Hospital, Milan; [3]Department of Rheumatology, Luigi Sacco University Hospital, Milan; [4]Department of Rheumatology, Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi, Varese; [5]Rheumatology Unit, University of Messina, Gaetano Martino University Hospital, Messina

Aim. The aim of this study was to compare the concentrations of miRNAs 146a/b, 16, the 17-92 cluster and 181a in salivary and plasma samples taken from primary SS patients and healthy controls, and evaluate their associations with clinical, laboratory and ultrasound findings.

Material and Methods. Plasma and salivary samples were collected from 28 patients with primary SS according to 2012 and/or 2016 ACR criteria (27 females, mean age 64.4±10.1 years, mean disease duration 10.7±6.9 years) and 23 age-matched healthy controls. The following patient data were recorded: ESSDAI and ESSPRI scores, anti-SSA and anti-SSB antibody status and laboratory data, Schirmer's test, ultrasound scores of the four major salivary glands according to Cornec et al., and concomitant treatments. The miRNAs extracted, retro-transcribed and quantified were miR16-5p, miR17-5p, miR18a-5p, miR19a-5p, miR19b-1-5p, miR20a, miR92-5p, miR146a-5p, miR146b-5p, miR181a-5p.

Results. There was no significant similarity between the plasma and saliva miRNA concentrations in the patients and controls, thus underlining the different modulation of their expression in different body districts. MiRNAs 16, 17 and 20 were more expressed and miRNAs 146b and 181a less expressed in the salivary samples than in the plasma samples of both the patients and controls. In comparison with their plasma counterparts, salivary miRNAs 18a and 146a were more expressed in the patients, but less expressed in the controls. Plasma miRNAs 16 and 181a were significantly more expressed in the patients (p=0.04 and p=0.02; two-tailed Wilcoxon test and Student's t test for unpaired samples). Among the SS patients, salivary miRNA181a and 146a were significantly increased in older subjects (p=0.01 and p=0.04). Spearman's correlation analysis revealed that salivary miRNA146b was significantly more expressed in the patients with worse ESSPRI scores (p=0.02), whereas salivary miRNA17 and 146b and plasma miRNA17 levels were lower in the patients with higher ultrasound scores (p=0.01, p=0.01 and p=0.04). Plasma concentrations of miRNA 18a were increased in the patients showing less lachrymal production at Schirmer's test (p=0.01), whereas plasma concentrations of miRNA17 were reduced in the patients with higher ESR values (p=0.01). Salivary miRNA18a levels were significantly increased in the patients who were anti-La/SSB positive (p=0.04; Mann-Whitney U test for unpaired samples). Neither salivary nor plasma miRNAs correlated with disease duration or concomitant therapies.

Conclusion. Our data show that the expression of salivary miRNA 17, 18a and 146b may be altered in patients with primary SS, and associated with worse ultrasound and ESSPRI scores and anti-La/SSB positivity.

Keywords: *Sjgören's syndrome, MicroRNA, Biomarkers.*

COMUNICAZIONI ORALI
VERSO EULAR 2019 (2)

Moderatori: F. Cantini (Prato), F. Perosa (Bari)

AUTOLOGOUS FAT GRAFTING IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: UPDATE OF OUR EXPERIENCE

A. Spinella, G. Citriniti, E. Cocchiara, F. Lumetti, G. Sighinolfi, M. Pignatti, G. Boscaini, G. De Santis, C. Salvarani, D. Giuggioli
Modena

SERUM LEVELS OF THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP): A POSSIBLE LYMPHOPROLIFERATION

S. Gandolfo, C. Fabro, M. Bulfoni, E. Doriguzzi Breatta, D. Cesselli, C. Di Loreto, S. De Vita
Udine

CXCL13 IN SJÖGREN'S SYNDROME: ASSOCIATION WITH HISTOLOGICAL AND LABORATORY FEATURES

S. Colafrancesco[1], R. Priori[1], E. Pipi[2], J. Campos[2], S. Nayar[2], B. Cerbelli[1], F. Arienzo[1], C. Giordano[1], M. Bombardieri[3], G. Valesini[1], F. Barone[2]
Roma[1], Birmingham - UK[2], Londra - UK[3]

A SINGLE POLYMORPHISM OF MIR146A IS ASSOCIATED WITH ANTI-CARP ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

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

PREVALENCE AND FEATURES OF CELIAC DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: RESULTS OF A LARGE MULTICENTER STUDY

V. Valentini[1], E. Bartoloni[1], O. Bistoni[1], A. Alunno[1], L. Cavagna[2], L. Nalotto[3], C. Baldini[4], R. Priori[5], C. Fischetti[6], M. Fredi[7], L. Quartuccio[8], F. Carubbi[9], C. Montecucco[2], A. Doria[3], M. Mosca[4], G. Valesini[5], F. Franceschini[7], S. De Vita[8], R. Giacomelli[9], A. Gabrielli[6], R. Gerli[1]
Perugia[1], Pavia[2], Padova[3], Pisa[4], Roma [5], Ancona[6], Brescia[7], Udine[8], L'Aquila[9]

AUTOPHAGY MARKER LC3 ACCUMULATES IN IMMUNE-MEDIATED NECROTIZING MYOPATHY MUSCLE FIBRES

M. Giannini, F. Girolamo, A. Amati, A. Lia, L. Serlenga, D. D'abbicco, M. Tampoia, F. Iannone
Bari

AUTOLOGOUS FAT GRAFTING IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS: UPDATE OF OUR EXPERIENCE

A. SPINELLA[1], G. CITRINITI[1], E. COCCHIARA[1], F. LUMETTI[1], G. SIGHINOLFI[1], M. PIGNATTI[2], G. BOSCAINI[2], G. DE SANTIS[2], C. SALVARANI[1], D. GIUGGIOLI[1]

[1]Unità Operativa Complessa Di Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; [2]Unità Operativa Complessa di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Introduction. Systemic Sclerosis (SSc) is a connective tissue disease, characterized by microvascular damage and fibrosis, potentially affecting internal organs and reducing life expectancy. Digital ulcers (DUs), as well as hand and face skin thickening, lead to severe disability, pain and psychosocial distress. Autologous fat grafting (AFG) is a surgical technique treating clinical conditions characterized by skin atrophy or fibrosis. AFG composition of multipotent cells, carrying angiogenic, and immunogenic properties, may be able to restore the damaged tissues.

Objective. Evaluate our preliminary experience with AFG to treat and prevent disability due to DUs and SSc skin complications.

Methods. We analyzed 19 SSc patients, extrapolated from a larger series of 35 subjects, complaining about mouth and/or hand impairment, due to skin involvement and long-lasting or recurring DUs. Features of the series: M/F 3/16, mean age 55.69±9.25-SD-years, mean disease duration 184.68±121.09-SD-months, L/D cutaneous subsets 16/3. 53 surgical procedures were performed, consisting in the injection of centrifuged and purified autologous fat, harvested from trochanteric areas or abdomen. 2 ml of fat were grafted in each of the 8 sites around the mouth, while 0.5 or 1 ml around the neurovascular bundle at the base of each finger.

Clinical evaluation was performed at baseline and 1-3 months after the latest procedure. Patients were asked to fill in questionnaires in order to show their level of satisfaction. Concurrently with subjective appraisal, we performed clinimetric measures about hand and mouth. If present, DUs were assessed as well.

Results. After 1 to 3 procedures, we observed a complete healing of DUs in 6/7 patients (p=0.0197). Furthermore, patients reported a significant improvement of perioral skin tension (p=0.0235) and hands thickness (p=0.0034). Dry mouth feeling was also significantly lower at follow-up (p=0.0369). Similarly, we detected a reducing trend in Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale (MHISS). Raynaud phenomenon measured with Raynaud condition score (RCS) showed a trend of amelioration (p=0.0792). The perception of pain evaluated by Short form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ) improved both in sensory and affective descriptors (from 8.92 to 6.69 and from 2.62 to 2.0, respectively).

Conclusions. Our results confirm the potential efficacy of AFG to treat SSc skin complications and DUs. We reported an almost complete healing of DUs and a promising improvement of skin thickness and hardness, both at hands and mouth. These clinical results were reflected by the subjective improvement of patients' well-being. Population enlargement and extended follow-up of our patients is ongoing in order to confirm these data and to identify more responsive SSc subsets.

Keywords: *Autologous fat grafting, Skin involvement, Digital ulcers.*

SERUM LEVELS OF THYMIC STROMAL LYMPHOPOIETIN (TSLP): A POSSIBLE NOVEL BIOMARKER IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND RELATED LYMPHOPROLIFERATION

S. GANDOLFO[1], C. FABRO[1], M. BULFONI[2], E. DORIGUZZI BREATTA[1], D. CESSELLI[2], C. DI LORETO[2], S. DE VITA[1]

[1]Clinic of Rheumatology, University Hospital of Udine, Department of Medical Area, University of Udine; [2]Institute of Anatomic Pathology, University Hospital of Udine, Department of Medical Area, University of Udine

Background. Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) has been demonstrated to be involved in B-cell lymphoproliferation and lymphoma mainly by tissue studies on salivary glands (SG) biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome (pSS) (1).
Purpose. To study serum TSLP as a possible novel biomarker in pSS.
Patients and Methods. Ninety-one anti-SSA positive pSS patients (females n=86, 94.5%; mean age 57.2 years, range 25-80), fulfilling the 2016 ACR-EULAR classification criteria, were studied by ELISA for the expression of serum TSLP, in comparison with 80 matched healthy blood donors (HBDs) and with 21 patients with non-autoimmune sicca syndrome (nSS). pSS patients were then stratified according to the degree of lymphoproliferation (2) in available SG biopsies as follows: fully benign (fbSS), myoepithelial sialadenitis (MESA) and B-cell MALT lymphoma (NHL), and the difference in serum TSLP levels was evaluated between these three subgroups.
In addition, prospective serum samples collected at the time of MESA diagnosis and also later at the time of NHL development, were studied in 3 pSS cases. All the pSS patients were naïve to immunosuppressants, biotechnological drugs, chemotherapies and were not receiving steroids at the time of sample collection.
The most relevant clinical features of pSS linked to lymphoproliferation (i.e. persistent parotid swelling and mixed cryoglobulinemia), the presence of ectopic germinal centres (GCs) in SG, and the EULAR Sjögren's Syndrome Disease Activity Index (ESSDAI) were also collected.
Results. Serum TSLP resulted significantly increased in pSS (mean 47.19 pg/mL, range 0-324.89) compared to nSS (mean 2.74 pg/mL, range 0-15.9) ($p<0.0001$) and to HBDs controls (mean 0.59 pg/mL, range 0-11.09: very low detectable levels only in 4/80) ($p<0.0001$). The significance was the same ($p<0.0001$) also after excluding NHL pSS patients.
Serum TSLP showed a progressive, significant increase from fbSS (n=65; mean 26.54 pg/mL; range 0-75.11) to MESA (n=14; mean 69.72 pg/mL; range 20.62-140.8) (MESA vs fbSS $p<0.0001$) and finally to NHL (n=12; mean 151.96 pg/mL; range 58.16-324.89) (NHL vs fbSS $p<0.0001$; NHL vs MESA $p=0.009$).
In prospective sera, TSLP levels increased in all the 3 pSS patients from MESA to NHL, from 3.76 times to 70.46 times (mean of serum TSLP increase: 30 times). Benign pSS patients with persistent parotid swelling, mixed cryoglobulinemia and with GCs in SG biopsy showed significantly ($p<0.05$) higher TSLP serum levels compared to pSS patients without these features.
A significant correlation between higher TSLP serum levels and increasing ESSDAI was finally found ($R2=0.51$; $p<0.0001$).
Conclusion. Serum TSLP could represent a novel biomarker of pSS-related lymphoproliferation. The validation of present results is currently ongoing in independent pSS cohorts belonging to the EU Project HarmonicSS consortium (3).

REFERENCES

1. Gandolfo S, et al, Arthritis Rheumatol. 2017; 69 (Suppl. 10).
2. De Vita S, et al. Blood Cells Mol Di. 2001; 2 7: 757-66.
3. http://harmonicss.eu

Keywords: *TSLP, Sjögren's syndrome, Lymphoproliferation.*

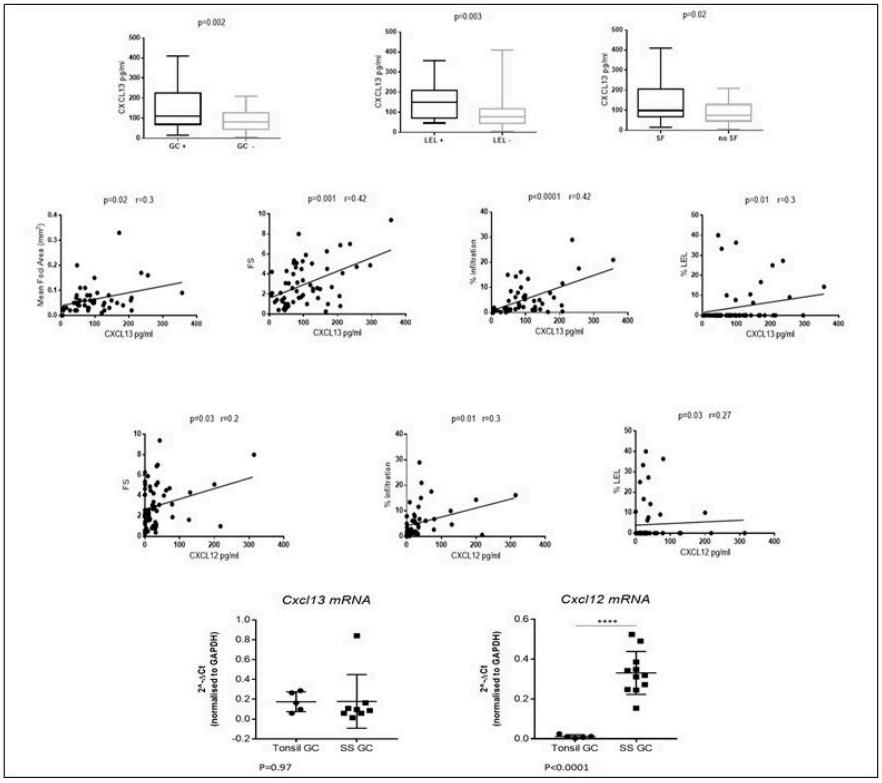
CXCL13 IN SJÖGREN'S SYNDROME: ASSOCIATION WITH HISTOLOGICAL AND LABORATORY FEATURES

S. COLAFRANCESCO[1], R. PRIORI[1], E. PIPI[2], J. CAMPOS[2], S. NAYAR[2], B. CERBELLI[3], F. ARIENZO[1], C. GIORDANO[3], M. BOMBARDIERI[4], G. VALESINI[1], F. BARONE[2]

[1]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; [2]Centre for Translational Inflammation Research, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom; [3]Dipartimento di Radiologia, Oncologia e Scienze Patologiche, Sapienza Università di Roma; [4]Centre for Experimental Medicine and Rheumatology, William Harvey Research Institute, Queen Mary University of London, Londra, United Kingdom

Aim of the Study. Ectopic production of the lymphoid chemokines CXCL13 and CXCL12 has been described in tertiary lymphoid structures (TLS) developing in the salivary glands of patients with Sjögren's Syndrome (pSS). Although CXCL13 expression was found to correlate with clinical features, its potential role as a biomarker of salivary gland infiltrate severity is currently undetermined. We aimed at investigating CXCL13 and CXCL12 expression as well as possible associations with clinical, histologic and laboratory features in pSS.

Methods. We studied histological features of the minor salivary glands (MSG) and sera of respectively fifty and seventy unselected consecutive patients with pSS (AECG criteria). Serum concentrations of CXCL13 and CXCL12 were evaluated by ELISA. Paraffin embedded MSG were studied by



haematoxylin/eosin and anti-CD3, anti-CD20, anti-CD21 staining. Images analysis was used to calculate focus score (FS), mean foci area, percentage of infiltration (%i), segregated foci (%SF), %GCs and lymphoepitelial lesions (%LEL). GCs from MSG and tonsils were microdissected and qPCR was used to test CXCL12 and CXCL13 transcripts.
Results. Histological analysis unveiled strong correlations between the mean foci area with the %i and the presence of SF, and also between the %i and both the FS and %SF. This was significantly higher in patients exhibiting SF. The % of SF positively correlated with FS, the presence of %GC and %LEL that also correlated with the %i and the %SF (Fig. 1). CXCL13 and CXCL12 serum levels were significantly higher in pSS compared to HC [(124.12±119.73 pg/ml vs 8.9±15.4 pg/ml (p=0.001) and 34.6±54.2 pg/ml vs 2.5±8.3 pg/ml (p=0.05), respectively]. CXCL13 was significantly higher in patients with SF, GCs, and LEL, and correlated with the mean foci area, the %i, the FS and the percentage of LEL. Higher CXCL13 levels were associated with the presence of antibodies and hyperglobulinemia. Higher CXCL13 serum levels were also able to discriminate patients with lymphoma (p=0.009). CXCL12 levels correlated with the FS, %i and % of LEL. Transcript analysis showed no difference in the expression of CXCL13 between MSG and tonsil GC, whilst CXCL12 was found significantly higher in MSG (p<0.0001) (Fig. 2).
Conclusion. Our results suggest the utility to expand the parameters of histologic evaluation of MSG, whilst reinforcing the role of the FS as reliable instrument to reflect the severity of inflammation. Accurate analysis of MSG infiltration and foci segregation was able to identify subjects with increased proliferative risk (as demonstrated by presence of GCs and LELs). We demonstrated that serum CXCL13, but not CXCL12 is a biomarker of histological severity, and is able to stratify patients with lymphoma. The high levels of CXCL12 in MSG GC suggest a differential biology of TLS in the SG, possibly implicated in aberrant B cell clone survival.

Keywords: *Histology, CXCL13, Tertiary lymphoid structures.*

A SINGLE POLYMORPHISM OF MIR146a IS ASSOCIATED WITH ANTI-CARP ANTIBODIES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

C. PERRICONE[1], C. CICCACCI[2], F. CECCARELLI[1], S. RUFINI[2], C. ALESSANDRI[1], F.R. SPINELLI[1], C. POLITI[2], A. LATINI[2], G. NOVELLI[2], G. VALESINI[1], P. BORGIANI[2], F. CONTI[1]

[1]Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;
[2]Department 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. Joint involvement is one of the most common manifestations in SLE patients and significantly influences the patients' quality of life, possibly leading to disability and impaired functional performance in daily activities. Identification of prognostic biomarkers is mandatory. Autoantibodies associated with inflammatory arthritis have been shown to play a role also in SLE arthritis. For instance, ACPA can be found in approximately 16% of SLE patients and it was recently demonstrated that anti-carbamylated proteins antibodies (anti-CarP) can be identified in up to 28.3% of SLE patients (1). Thus, our aim was to analyze previously identified loci associated with SLE in a cohort of SLE patients to evaluate their influence on autoantibody production.

Methods. We recruited 52 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

Clinical/Laboratory features		
Age (mean ± SD)	47.51±9.080	
Sex (F:M, n, %)	49:3	94.23:5.77
Disease Duration (months, mean ± SD)	171.3±115.9	
Anti-CarP (n, %)	17	32.69
ACPA (n, %)	11	21.15
RF (n, %)	11	21.15
Articular Involvement		
Arthritis	52	100.00
Jaccoud's	9	17.31
SLEDAI (mean ± SD)	3.04±2.93	
SDI (mean ± SD)	1.8±2.05	
DAS28 (mean ± SD)	3.5±1.05	
CDAI (mean ± SD)	11.15±8.5	
SDAI (mean ± SD)	11.7±9.31	
STR (mean ± SD)	0.38±0.55	
Erosions	20	38.46

ABI PRISM 7000. The main clinical/laboratory features (including injury index and disease activity) were collected on an electronic platform. The presence of Rheumatoid Factor (RF), ACPA, and anti-CarP antibodies was investigated. All autoantibody assays were carried out in duplicate, commercial enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kits were used and the results were evaluated according to the manufacturers' instructions. Detailed methods are described in (1). A genotype/phenotype correlation analysis was performed.

Results. Clinical and demographic data of patients are described in table I.

The variant allele of rs2910164 (MIR146a) (P=0.03) was significantly associated with presence of anti-CarP antibodies in SLE. Specifically, patients carrying the C allele of MIR146a were more likely to have anti-CarP antibodies (P=0.01, OR 5.018, 95% CI 1.414-17.811). Among the clinical and laboratory features, the same polymorphism was associated with presence of arthritis in clinical history (P=0.02), and with anti-dsDNA positivity (P=0.025). In a multinomial logistic regression analysis, MIR146A was independently associated with anti-CarP (P=0.017, Exp(B)=5.433, 95%CI 1.345-21.944).

Conclusions. Carbamylation can cause the generation of new epitopes and the consequent production of autoantibodies. This is the first report suggesting that anti-CarP production is genetically driven. Indeed, MIR146a expression is altered in SLE and has been linked with autoantibody production in lupus-prone mice models. Probably, the higher IFNa levels observed in patients carrying the C allele can be responsible for such higher autoantibody production.

REFERENCE

1. Massaro L, et al. Lupus. 2018; 27: 105-111.

Keywords: *Lupus, Genetica, Carbamilazione.*

PREVALENCE AND FEATURES OF CELIAC DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC AUTOIMMUNE DISEASES: RESULTS OF A LARGE MULTICENTER STUDY

V. VALENTINI[1], E. BARTOLONI BOCCI[1], O. BISTONI[1], A. ALUNNO[1], L. CAVAGNA[2], L. NALOTTO[3], C. BALDINI[4], R. PRIORI[5], C. FISCHETTI[6], M. FREDI[7], L. QUARTUCCIO[8], F. CARUBBI[9], C. MONTECUCCO[2], A. DORIA[3], M. MOSCA[4], G. VALESINI[5], F. FRANCESCHINI[7], S. DE VITA[8], R. GIACOMELLI[9], A. GABRIELLI[6], R. GERLI[1]

[1]Struttura Reumatologia. Dipartimento di Medicina, Perugia; [2]Dipartimento di Reumatologia. Policlinico S. Matteo, Pavia; [3]Divisione di Reumatologia. Università di Padova; [4]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa; [5]Unità di Reumatologia, Sapienza; [6]Dipartimento di Medicina Interna, Ospedali Riuniti, Ancona; [7]Departimento di Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; [8]Unità di Reumatologia, Ospedale Santa Maria della Misericordia, Udine; [9]Unità di reumatologia, Università dell'Aquila

Background. Celiac disease (CD) is an immune-mediated gluten-dependent enteropathy occurring in genetically susceptible individuals and affecting between 0.6% and 1% of worldwide population, with wide regional differences. Disease clinical features are protean and highlight the systemic nature of the disease. In recent years, an increased prevalence of CD has been also reported in patients with connective tissue diseases (CTD)s, although this observation is controversial since data are based on case series. Different methods of antibody detection and population sample size may contribute to result discordance. However, this association may be plausible due to a shared genetic predisposition, to immunological mechanisms and/or exposure to a common triggering event. Moreover, CD diagnosis is often delayed in these patients because disease clinical spectrum may mimic rheumatologic conditions and autoimmune disease itself may display typical symptoms of CD. Awareness of CD occurrence in CTDs is important to prevent potential long-term systemic complications related to unrecognized CD.

This is a multicenter prospective study aimed to:

a) evaluate prevalence of previously diagnosed biopsy-proven CD in patients with systemic lupus erythematosus (SLE), primary Sögren's syndrome (pSS) and systemic sclerosis (SSc) as compared to 14.298 age-and sex-matched unselected subjects geographically representative to cases;
b) to perform a systematic serological screening in CTD patients to evaluate subclinical CD prevalence;
c) to analyze specific CTD clinical manifestations or serologic markers associated with CD.

Methods. Consecutive CTD patients followed in 9 Italian Rheumatology Centers were enrolled. Previously biopsy-proven CD diagnosis and both CD- and AD-specific features were registered. All patients without previous CD were tested for IgA transglutaminase (tTG). Anti-endomysium were tested in positive/borderline IgA tTG patients. Duodenal biopsy was performed in IgA tTG/endomysium+ to confirm CD.

Results. Data from 1458 patients (580 SLE, 354 pSS, 524 SSc) were collected. CD was more prevalent in pSS vs controls (6.78% vs 0.64%, $p<0.0001$). A trend towards higher prevalence was observed in SLE (1.38%, $p=0.058$) and SSc (1.34%, $p=0.096$). Interestingly, however, higher CD prevalence was observed in diffuse cutaneous SSc subset (4.5%, $p<0.002$ vs controls). Subclinical CD was found in 2 SLE and 1 pSS. CD diagnosis usually preceded that of AD. Primary SS and SSc CD patients were younger at AD diagnosis in comparison to non-celiac patients. A significant higher prevalence of autoimmune thyroiditis was detected in celiac pSS patients in comparison to non-celiac ones.

Conclusions. This is the first demonstration of a significant higher prevalence of CD in pSS and diffuse SSc patients in comparison to general

population. The intriguing association of CD with diffuse SSc, but not limited subset, may suggest different unexplored immunopathogenic mechanisms characterizing the two disease subsets. CD screening may be considered in pSS and diffuse SSc younger patients and, in pSS, when autoimmune thyroiditis coexists.

Keywords: *Celiachia, Malattie autoimmuni sistemiche, Sindrome di Sjögren.*

AUTOPHAGY MARKER LC3 ACCUMULATES IN IMMUNE-MEDIATED NECROTIZING MYOPATHY MUSCLE FIBRES

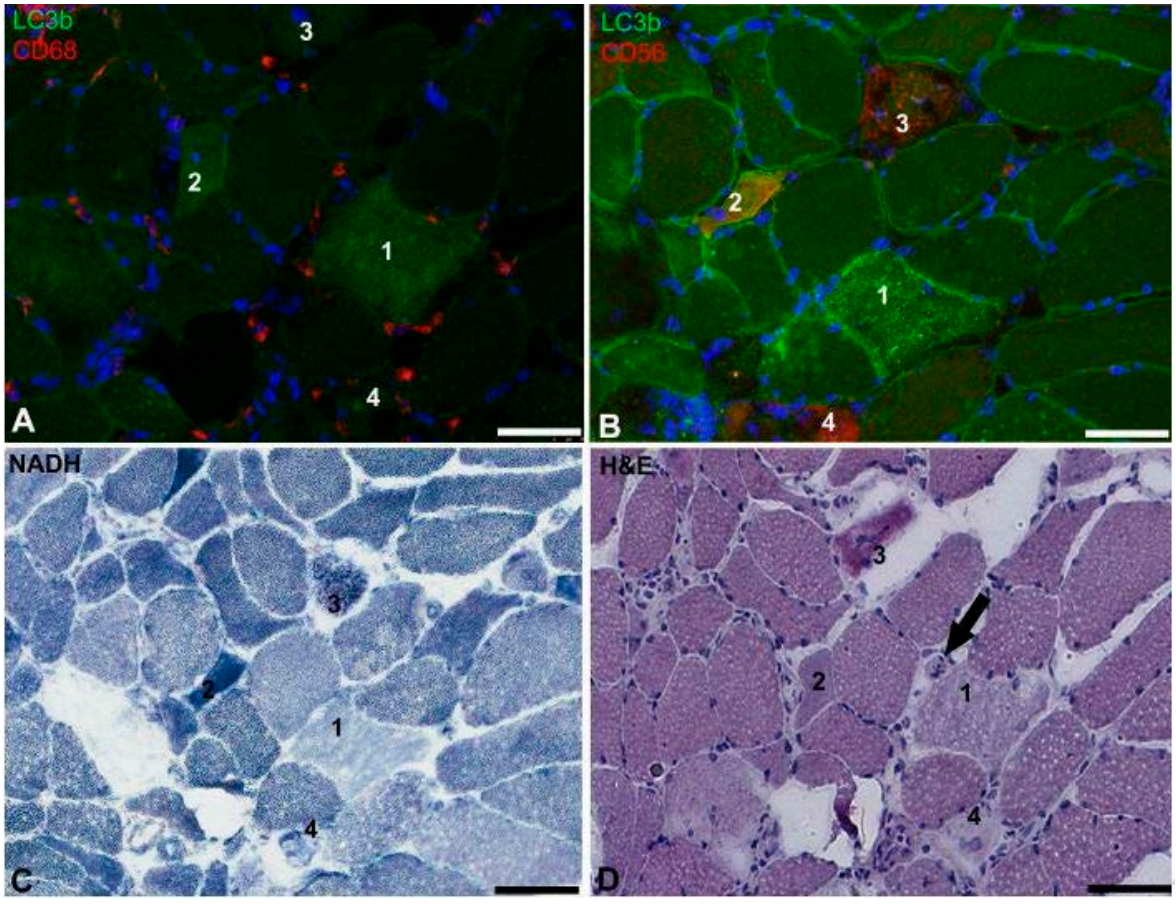
M. GIANNINI[1], F. GIROLAMO[2], A. AMATI[2], A. LIA[2], L. SERLENGA[2], D. D'ABBICCO[1], M. TAMPOIA[3], F. IANNONE[1]

[1]Unit of Rheumatology (DETO), Policlinico Hospital, University of Bari; [2]Department of Basic Medical Sciences, Neuroscience and Sense Organs, Unit of Neurophysiopathology, Policlinico Hospital, Bari; [3]Laboratory of Clinical Pathology, University Hospital of Bari

Aim. To investigate the expression of autophagy marker LC3, localization of macrophages and accumulation of misfolded proteins in myofibres of immune-mediated necrotizing myopathy (IMNM) muscle biopsies.

Methods. The analysis was made on muscle sections of 12 IMNM, 12 Dermatomyositis (DM), 5 Polymyositis (PM), 8 sporadic Inclusion Body Myositis (sIBM) patients and 6 healthy, age-matched controls immunolabelled with anti: - autophagy markers LC3b, - ubiquitin, - SQSTM1/p62, -TDP-43 (TAR DNA binding protein), -SMI31, -C5b-9, -CD68, -NCAM (neural cell adhesion molecule), -MHC I (major histocompatibility complex-I), -MHC II.

Results. In IMNM, inflammation was mild compared with DM, PM, sIBM; sporadic endomysial and/or perivascular inflammatory cells were



CD68+ macrophages. The number of myofibres containing LC3b was statistically higher in IMNM and IBMs rather than in DM and PM.
In IMNM, LC3b was mainly located in regenerating myofibres, CD56 + (Fig. 1) and was associated with MHC-II+ vesicles. In sIBM, a high number of LC3b was found in vacuolated myofibers, whereas CD56+ myofibers appeared less pronounced. SMI31 and p62 aggregates were significantly higher in sIBM rather than in the other IIMs, even if, also in IMNM they accumulated in non-necrotic myofibres, the latter colocalizing with LC3 as small puncta in IMNM myofibres and large vacuoles in sIBM myofibres. However, the highest number of ubiquitin+ myofibres was revealed in IMNM.
Conclusions. These findings suggest an involvement of cellular clearance systems in the pathophysiology of IMNM, like that of sIBM. LC3b+ puncta in regenerating myofibres can be considered a peculiar biomarker in IMNM. Further studies of larger patients cohorts are needed to better define IMNM.

REFERENCE

1. Allenbach Y, et al. 224th ENMC International Workshop: Clinico-sero-pathological classification of immune-mediated necrotizing myopathies Zandvoort, The Netherlands, 14-16 October 2016. Neuromuscul Disord 2018; 28: 87-99.

Keywords: *Necrotizing myopathy, Autophagy marker, LC3b.*

COMUNICAZIONI ORALI
ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (2)

Moderatori: A.A. Padula (Potenza)*, C.F. Selmi* (Rozzano - MI)

PERSISTENZA IN TERAPIA DI CERTOLIZUMAB E PREDITTORI DI SOSPENSIONE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE ASSIALE. DATI DAL REGISTRO BIO.PU.RE.

A. Semeraro[1], G. Carlino[2], R. Bucci[3], F. D'onofrio[3], P.C. Falappone[4], S. Lopriore[5], A. Marsico[1], N. Maruotti[3], D. Mazzotta[4], M. Muratore[6], L. Quarta[6], L. Santo[7], C. Zuccaro[4], F. Iannone[5]
Taranto[1], Casarano[2], Foggia[3], Brindisi[4], Bari[5], Lecce[6], Barletta[7]

ARTRITE PSORIASICA E SINTOMI DEPRESSIVI: UN POSSIBILE RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE SISTEMICA?

E. De Lorenzis, G. Natalello, D. Birra, G. Tanti, D. Bruno, G.B. Canestrari, L. Tullio, M.R. Magurano, C. Di Mario, B. Tolusso, G. Peluso, E. Gremese
Roma

PERSISTENZA IN TERAPIA CON IL PRIMO ANTI-TNF IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE (AXSPA) RADIOGRAFICA E NON RADIOGRAFICA

G. Lopalco[1], V. Venerito[1], L. Cantarini[2], G. Emmi[3], F. Salaffi[4], S. Tafuri[1], M. Di Carlo[4], S. Gentileschi[2], G. Di Scala[3], M. Nivuori[1], S. Perniola[1], M. Fornaro[1], M.G. Anelli[1], F. Cacciapaglia[1], C. Scioscia[1], C. Fabiani[5], M. Galeazzi[2], G. Lapadula[1], F Iannone[1]
Bari[1], Siena[2], Firenze[3], Jesi, AN[4], Milano[5]

EARLY PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS WITH OLIGOARTICULAR SUBSET AND LOWER DISEASE ACTIVITY HAVE LESS PROBABILITY TO START A BIOLOGIC DRUGS WITHIN 12 MONTHS

M. Giannotta, V. Venerito, M. Nivuori, D. Renna, G. Laselva, G. Lapadula, M.G. Anelli, F. Iannone
Bari

MODELLO D'INTEGRAZIONE OSPEDALE TERRITORIO NELLA DIAGNOSI PRECOCE DI ARTRITE PSORIASICA, LO STUDIO PARCO

E. Celletti, M. Di Penta, S. Calvacchi, E. Sabatini, L. Della Valle, M. Toscano, F. Cipollone
Chieti

ESITI DELLA GRAVIDANZA E ATTIVITÀ DELLA MALATTIA NELLE DONNE CON SPONDILOARTRITE ASSIALE: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

R. Scrivo[1], A. Moltó[2], L. Gensler[3], M. Clowse[4], H. Marzo-Ortega[5], A. Artignan[6], D. Goff-Leggett[6], S. Leonard[6], H. Resemann[6], E. Thurtle[6], N. De Peyrecave[7], C. Ecoffet[8], F. Förger[9]
Roma[1], Parigi - FR[2], San Francisco - CA[3], Durham - NC[4], Leeds - UK[5], Cambridge - UK[6], Slough - UK, Brussels - BE[8], Bern - CH[9]

PERSISTENZA IN TERAPIA DI CERTOLIZUMAB E PREDITTORI DI SOSPENSIONE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE ASSIALE. DATI DAL REGISTRO BIO.PU.RE.

A. SEMERARO[1], G. CARLINO[2], R. BUCCI[3], F. D'ONOFRIO[4], P.C. FALAPPONE[5], S. LOPRIORE[6], A. MARSICO[1], N. MARUOTTI[4], D. MAZZOTTA[5], M. MURATORE[7], L. QUARTA[7], L. SANTO[8], C. ZUCCARO[5], F. IANNONE[6]

[1]Unità Operativa Reumatologia ASL Taranto; [2]Servizio di Reumatologia ASL Lecce, Casarano; [3]Unità Operativa Reumatologia, Foggia; [4]U.O.C. Reumatologia Universitaria, Foggia; [5]Ambulatorio di Reumatologia, Ospedale A. Perrino, Brindisi; [6]DETO U.O. Reumatologia, Università di Bari; [7]Unità Operativa di Reumatologia, Ospedale V. Fazzi, Lecce; [8]Unità Operativa di Reumatologia, ASL Barletta

Introduzione. Il registro BIO.PU.RE. raccoglie dati di pazienti trattati con farmaci biologici in Centri di Reumatologia della Rete Reumatologica Pugliese.

Metodi. Abbiamo analizzato in maniera longitudinale i dati di pazienti affetti da AR, APs e ax-SpA, che iniziavano terapia con certolizumab (CTZ) dal 1° gennaio 2011 al 30 giugno 2017. Le caratteristiche demografiche e di malattia sono state valutate al basale ed all'ultima visita effettuata. L'endpoint primario era la persistenza in CTZ, endpoint secondari sono stati la ricerca di predittori al basale di persistenza in terapia e gli outcome clinici. La persistenza in terapia è stata valutata attraverso curve di Kaplan-Meier. Gli hazard ratios stimati (HRs, 95% intervallo di confidenza intervals (CI)) di sospensione del farmaco o raggiungimento della bassa attività/remissione in AR, la minima attività di malattia (MDA) in APs all'ultima visita, corrette per le caratteristiche demografiche, di malattia e per i precedenti biologici prescritti, sono state valutate con regressione di Cox.

	tutti (nr. 345)	RA (nr. 172)	PsA (nr.88)	Ax-SpA (nr.83)
Età (media)	46.9±11	48.8±12	44.4±10	45.7±11
Donne	72.9%	86.2%	71.6%	43.3%
BMI (media)	27.3±5	26.4±4	29.4±5	26.7±5
Età di malattia (media)	8.8±8	8.7±8	8.6±7	9.2±9
Naive	37.1%	47.1%	25.0%	28.9%
Precedenti biologici	62.9%	52.9%	75.0%	71.1%
Glucocorticoidi	64.6%	79.3%	50.0%	41.0%
Methotrexate	60.3%	73.0%	45.5%	27.3%
Comorbidità	62.3%	58.0%	68.2%	65.1%
DAPSA (media)			22.8±12	
DAS28 (media)		4.8±1		5.4±2
Manifest. extra-articolari				21.7%
HLA-B27 (nr.44)				64.8%
RF/ACPA +		72.4%		

Risultati. Sono stati inclusi 345 pazienti (Tab. I). Il tempo medio di sopravvivenza (95% CI) è stato 30 (23-36) mesi. Il tasso di sopravvivenza in terapia è stato significativamente più alto nella ax-SpA (63.9%, p=0.009) che in RA (54.0%) o PsA (54.5%). I pazienti bio-naïve mostravano più alto tasso di sopravvivenza in terapia rispetto a quelli già trattati con altri biologici nell'AR (63.4% vs 45.7%, p=0.0001), con percentuali meno significative nella PsA (59.1% vs 52.3%, p=0.60) e nella ax-SpA (62.5% vs 64.4%, p=0.94). In tutte le coorti, l'unico predittore negativo di sospensione di CTZ era non essere mai stato trattato con altri biologici (HR 0.62, 95 CI 0.40-0.96, p=0.03); questa associazione è più evidente in AR (HR 0.45, 95 CI 0.26-0.77, p=0.004). Nella SpA, l'età del paziente al basale correlava debolmente con la sospensione di CTZ (HR 0.96, 95 CI 0.93-0.99, p=0.02) e non è stato rilevato nessun predittore di sospensione di CTZ. Nessun fattore correla con il raggiungimento della bassa attività/remissione in AR, mentre la combinazione con MTX si associa significativamente al raggiungimento della MDA (HR 3.82, 95 CI 1.26-11.54, p=0.01) in APs. In tutte le coorti, le cause di sospensione sono state: inefficacia (nr 94, 27.2%), eventi avversi (nr. 40, 11.6%), gravidanza (nr. 1, 0.3%), remissione (nr. 3, 0.9%), altre cause (nr. 13, 3.8%).

Conclusioni. I nostri dati di real-life per CTZ indicano che il farmaco sembra avere una migliore sopravvivenza in ax-SpA rispetto a RA e APs; è stato anche notato che lo stato di paziente biologico-naïve sia un predittore negativo di sospensione del farmaco e, solo in SpA, predittore di sospensione sia una più avanzata età anagrafica al basale. In conclusione CTZ sembra mostrare un buon profilo di sicurezza e tollerabilità in quanto solo 40 pazienti hanno sospeso il farmaco per eventi avversi.

Keywords: ***C****ertolizumab, Artrite reumatoide, Spondiloartriti.*

ARTRITE PSORIASICA E SINTOMI DEPRESSIVI: UN POSSIBILE RUOLO DELL'INFIAMMAZIONE SISTEMICA?

E. DE LORENZIS[1], G. NATALELLO[1], D. BIRRA[1], G. TANTI[1], D. BRUNO[1], G.B. CANESTRARI[1], L. TULLIO[2], M.R. MAGURANO[2], C. DI MARIO[1], B. TOLUSSO[1], G. PELUSO[1], E. GREMESE[1]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Servizio di Psicologia e Psicoterapia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, UCSC, Roma

Scopo del lavoro. Pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA) presentano una prevalenza di sintomi depressivi maggiore rispetto alla popolazione generale. Le attuali evidenze suggeriscono un ruolo del sistema immunitario nella modulazione dei processi biologici coinvolti nello sviluppo di depressione. L'obiettivo dello studio è valutare la relazione tra citochine circolanti e sintomatologia depressiva in pazienti con PsA.

Materiali e Metodi. Pazienti consecutivi affetti da PsA sono stati caratterizzati per fenotipo clinico, attività di malattia (DAPSA), grado di disabilità (HAQ), VAS dolore, PASI, terapia in corso, fattori socio-economici di rischio per depressione e livelli plasmatici di IL-6 e TNF-RII. La presenza di sintomi depressivi è stata definita tramite Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) per punteggi >=8.

Risultati. Sono stati arruolati 85 pazienti (maschi 48.9%, età media 55.8±12.5 anni, durata di malattia articolare e cutanea rispettivamente di 11.3±13.8 anni e 19.0±14.5 anni) di cui il 17.2% in remissione, il 48.3% in low disease activity, il 24.1% in moderate disease activity e il 10.3% in high disease activity secondo punteggio DAPSA. Il 42.5% dei pazienti era in terapia con farmaci biologici. Il 43.2% dei pazienti presentava sintomi depressivi. Pazienti con e senza sintomi depressivi non differivano per sesso, età, BMI, fumo, durata di malattia, DAPSA, HAQ, VAS dolore, storia di artrite periferica, entesite, artrite o spondilite, comorbilità, terapia con DMARD convenzionali e biologici e variabili socio-economiche ma presentavano valori maggiori di PASI (2.2±3.8 vs 1.2±2.8; p=0.012). La presenza di sintomi depressivi si associava a concentrazioni plasmatiche maggiori di IL-6 (3.4±4.8 vs 2.3±4.2 pg/ml, p=0.025) ma non di TNF-RII. Un cut-off di 2.26 pg/ml di IL-6 è stato scelto tramite curva ROC (AUC 0.655±0.061; p=0.015) in base al miglior rapporto tra sensibilità e specificità nel discriminare la presenza di sintomi depressivi. Nel modello di regressione logistica, la presenza di concentrazioni di IL-6 >=2.26 pg/ml si associava a rischio aumentato di sintomi depressivi (OR 3.2; IC 95%:1.3-8.0; p=0.013) anche se corretto per PASI, DAPSA ed HAQ.

Conclusioni. Concentrazioni plasmatiche aumentate di IL-6 sembrano associarsi a sintomi depressivi in maniera indipendente dal grado di disabilità ed attività di malattia articolare e cutanea suggerendo un contributo dell'infiammazione sistemica nello sviluppo di alterazioni del tono dell'umore nei pazienti affetti da PsA.

Keywords: *Depressione, Infiammazione sistemica, IL-6.*

PERSISTENZA IN TERAPIA CON IL PRIMO ANTI-TNF IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE (AXSPA) RADIOGRAFICA E NON RADIOGRAFICA

G. LOPALCO[1], V. VENERITO[1], L. CANTARINI[2], G. EMMI[3], F. SALAFFI[4], S. TAFURI[1], M. DI CARLO[4], S. GENTILESCHI[2], G. DI SCALA[3], M. NIVUORI[1], S. PERNIOLA[1], M. FORNARO[1], M.G. ANELLI[1], F. CACCIAPAGLIA[1], C. SCIOSCIA[1], C. FABIANI[5], M. GALEAZZI[2], G. LAPADULA[1], F. IANNONE[1]

[1]Università di Bari; [2]Università di Siena; [3]Università di Firenze; [4]Università Politecnica delle Marche, Jesi; [5]Humanitas Clinical and Research Center, Milano

Scopo del lavoro. Il nostro studio era finalizzato a valutare eventuali differenze tra axSpA radiografica (r-axSpA) e nr-axSpA circa la persistenza in terapia con il primo agente anti-TNF in condizioni di vita reale.

Obiettivi aggiuntivi sono stati:

1) Valutare eventuali differenze emerse dal confronto tra il gruppo trattato con la proteina di fusione recettoriale etanercept ed il gruppo trattato con uno dei 4 anticorpi monoclonali adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab;
2) Identificare possibili fattori predittivi di interruzione del trattamento.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente 221 pazienti con diagnosi di axSpA che soddisfacevano i criteri ASAS per le spondiloartriti assiali, ed erano stati sottoposti a terapia con un primo TNFi dal 1° Gennaio 2012 al 30 Settembre 2016. Le caratteristiche cliniche, terapeutiche, demografiche e i reperti di imaging sono stati tutti registrati al basale prima dell'inizio del trattamento. 126/221 pazienti (57,01%) sono stati trattati con adalimumab, 45/221 con etanercept, 22/221 con infliximab, 20/221 (9,05%) con golimumab, e 8/221 (3,62%) con certolizumab pegol. Il tasso di persistenza dei farmaci è stato analizzato utilizzando le curve di Kaplan-Meier; il test log-rank è stato eseguito per dimostrare eventuali differenze nelle funzioni di sopravvivenza. I modelli di regressione di Cox sono stati usati per stimare l'inferenza delle diverse caratteristiche cliniche e patologiche sulla sospensione del farmaco. La goodness of fit del modello finale è stata valutata

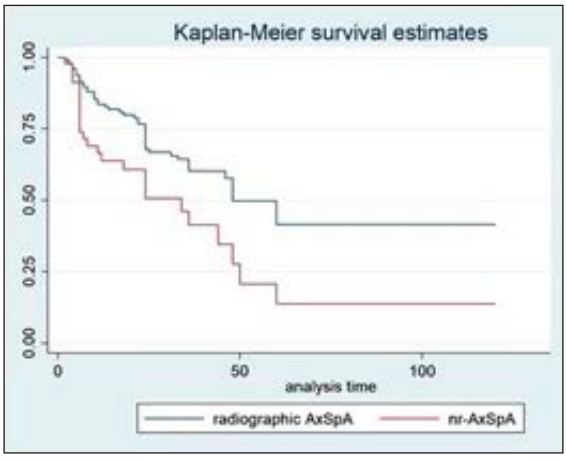


Figura 1 - Kaplan-Meier Curves.

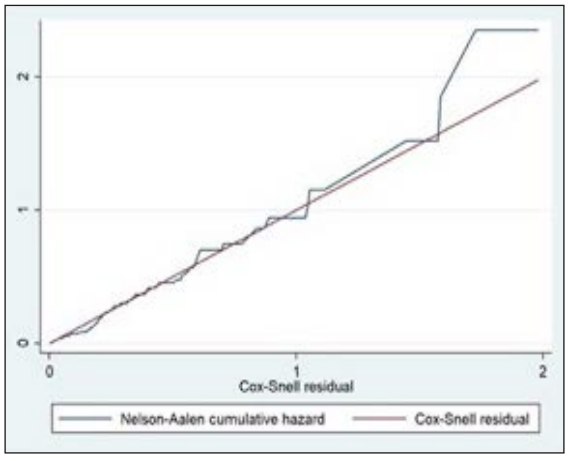


Figura 2 - Cox-Snell residuals vs Nelson-Aalen cumulative Hazard function.

confrontando i residui di Cox-Snell con la funzione di rischio di Nelson-Aalen.
Risultati. Il tasso di sopravvivenza in terapia era significativamente inferiore nei pazienti con nr-axSpA rispetto a quelli con sacroileite radiografica (p=0,005) mentre la persistenza in terapia non differiva tra i pazienti trattati con etanercept e anticorpi monoclonali anti-TNF (p=0,057). L'analisi multivariata di Cox ha mostrato che la diagnosi di nr-axSpA (HR 1,90), un BMI più alto (HR 1,18), unitamente ad un HAQ (HR 1,82) e BASDAI più elevati (HR 1,25), erano predittori di interruzione del trattamento. La funzione del rischio di Nelson-Aalen che seguiva da vicino i residui di Cox-Snell per la persistenza del farmaco in prima linea ha mostrato che il modello finale si adattava bene ai dati, fatta eccezione per grandi valori di tempo.
Conclusioni. L'efficacia dei TNFi, valutata mediante il tasso di persistenza in terapia, sembra essere inferiore nei pazienti con nr-axSpA rispetto a quelli affetti da r-axSpA. La ragione di questi risultati rimane da chiarire. Tuttavia, una possibile spiegazione risiederebbe nei limiti dei criteri ASAS per classificazione delle nr-axSpA. Inoltre, il sovrappeso e l'elevata attività di malattia sembrano avere un impatto negativo sulla persistenza del trattamento con il primo agente anti-TNF impiegato nei pazienti con axSpA nella vita reale.

Keywords: *ASAS criteria, Anti-TNF, Axial SpA.*

EARLY PSORIATIC ARTHRITIS PATIENTS WITH OLIGOARTICULAR SUBSET AND LOWER DISEASE ACTIVITY HAVE LESS PROBABILITY TO START A BIOLOGIC DRUGS WITHIN 12 MONTHS

M. GIANNOTTA, V. VENERITO, M. NIVUORI, D. RENNA, G. LASELVA, G. LAPADULA, M.G. ANELLI, F. IANNONE

Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplatations, University of Bari

Aim of the Study. EULAR recommendations for the management of Psoriatic Arthritis (PsA) advocate that treatment should be aimed at reaching the target of remission or alternatively to minimal/low disease activity. Early diagnosis and tight control have also been extended from Rheumatoid Arthritis to PsA as this strategy leads to more favorable outcomes. Hence our aim was searching for predictors of treatment response, in order to help clinicians in managing PsA since its beginning.

Methods. We retrospectively analyzed 53 patients (female 18/53, 34.62%), mean age at symptoms onset (±SD) 48.13 ±14.27 years, with disease duration <12 months (defined as time since the onset of either inflammatory arthralgias/arthritis or dactylitis), who were admitted to our Early Arthritis Clinic between March 2007 and April 2017. All patients fulfilled clinical (excluding XRs findings) CASPAR criteria at presentation. Clinical and demographic characteristics as well as DAPSA and HAQ were recorded at presentation and at 1 year follow up. Outcomes of interests were the achievement of DAPSA remission and the beginning of a treatment with bDMARD within 1 year follow up. Binomial and multivariate logistic regression was carried out to determine baseline predictors.

Results. Mean disease duration was 5.69±3.27. Baseline mean DAPSA was 13.92±11.62, and decreased to 6.40±9.65 ($p<0.0001$) at 12 months. Mean HAQ at presentation was 0.68±0.66. 77.27% of patients were prescribed with methotrexate at the first visit, 2.27% with leflunomide, 18.8% with sulphasalazine, while 2.27% with cyclosporine. 60.78% had oligoarticular pattern, while 39.22% showed a polyarticular involvement. 36/52 (69.23%) fulfilled clinical CASPAR criteria with score 3, 28.85% (15/52) with score 4, while 1 (1.92%) with score 5. DAPSA remission at 12 months was achieved in 64.71%. Logistic regression analysis showed that patients with

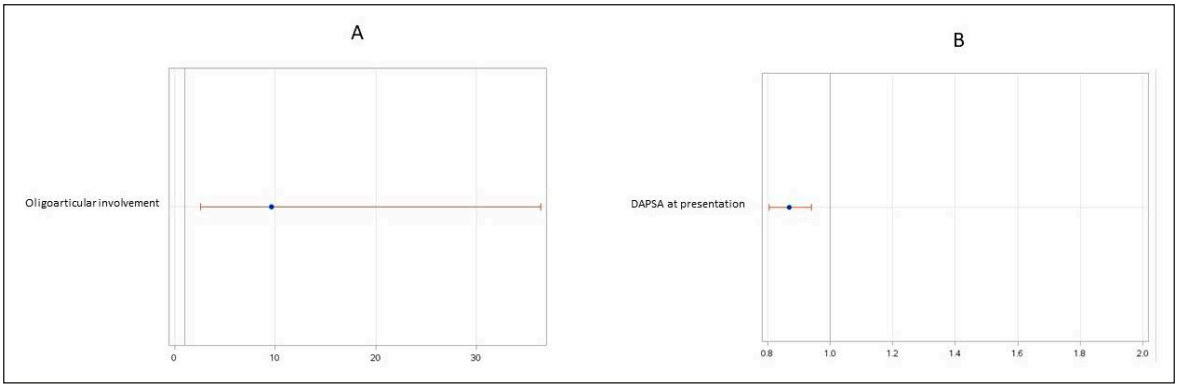


Figure 1 - A: OR of achieving DAPSA remission for patients with oligoarticular involvement.
B: OR representing the odds of achieving DAPSA remission for increase of one unit of DAPSA at presentation.

higher DAPSA at presentation were less likely to achieve remission at 12 months (OR 0.87, 95% CI 0.80-0.94) independently on bDMARDs therapy. Higher DAPSA predicted the beginning of bDMARDs within 12 months (OR 1.06, 95% CI 1.01-1.11). Patients with higher tender joint count (TJC) on 66 joints were less likely to achieve remission (OR 0.80, 95% CI 0.69-0.93), while TJC on 28 joints was not associated to remission (p>0.05). Patients with oligoarticular involvement at baseline were more likely to achieve remission (OR 9.66 CI 2.56-36.39) and had less chance to start bDMARDs at 12 months. (OR 0.28, 95% CI 0.09-0.93). Patients with clinical CASPAR criteria score >4 were less likely to achieve remission (OR 0.18 CI 0.03-0.90) at 12 months.

Conclusions. DAPSA and oligoarticular involvement at baseline can predict remission and the begininnig of bDMARD therapy at 1 year follow up. TJC28 is not associated with the former outcomes, hence its value in daily clinical practice appears limited.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Early, Predictors.*

MODELLO D'INTEGRAZIONE OSPEDALE TERRITORIO NELLA DIAGNOSI PRECOCE DI ARTRITE PSORIASICA, LO STUDIO PARCO

E. CELLETTI, M. DI PENTA, S. CALVACCHI, E. SABATINI, L. DELLA VALLE, M. TOSCANO, F. CIPOLLONE

Clinica Medica, Università G. d'Annunzio, Chieti

Scopo del lavoro. Le evidenze a nostra disposizione dimostrano che l'Artrite Psoriasica (AP) è spesso sotto-diagnosticata. Una diagnosi precoce di malattia, idealmente entro i primi 12 mesi dalla comparsa dei sintomi, consente di trattare efficacemente il paziente, evitando danni permanenti alle articolazioni interessate. Ciò richiede l'elaborazione di un efficiente e appropriato percorso assistenziale, che coinvolga tutte le figure cruciali nella diagnosi e nel follow up del paziente affetto da malattia psoriasica. L'obiettivo di questo studio è di identificare e trattare precocemente i pazienti con AP, attraverso l'elaborazione di un modello integrativo tra medico di medicina generale (MMG) e specialista reumatologo.

Materiali e Metodi. 16 MMG hanno estratto dai loro database informatici, mediante l'utilizzo di una apposita stringa di ricerca, tutti i pazienti adulti con psoriasi codificata secondo l'ICD-9-CM. Successivamente, i colleghi sono stati invitati a somministrare a tutti pazienti con psoriasi ed anamnesi positiva per dolore muscoloscheletrico il questionario Early ARthritis for Psoriatic patients (EARP) e inviare il paziente a visita reumatologica se il punteggio di tale questionario era maggiore uguale a 3. L'invio del paziente presso l'Ambulatorio di Reumatologia avveniva tramite un apposito indirizzo di posta elettronica ed accesso telefonico/FAX dedicato, mediante i quali segnalare gli assistiti meritevoli di valutazione specialistica.

Risultati. Nelle sole province di Chieti e Pescara, partite per prime come progetto pilota, sono stati estratti 373 pazienti con diagnosi di psoriasi e 51 pazienti con diagnosi di AP. Ai pazienti è stato somministrato l'EARP ed al momento sono stati valutati 40 pazienti che presentavano uno score superiore a 3. Tutti i pazienti sono in corso di valutazione e 20 hanno già completato l'iter diagnostico, di questi, 16 pazienti presentano effettivamente una patologia reumatologica. Le nuove diagnosi di AP sono state 4, mentre in 4 pazienti è stata confermata una precedente diagnosi di AP per cui i pazienti non eseguivano alcun trattamento ed è stata impostata una terapia come da linee guida. Negli altri 8 pazienti abbiamo posto diverse diagnosi: artrite settica, artrite gottosa, osteoartrosi erosiva, osteoporosi fratturativa e fibromialgia.

Conclusioni. Lo studio PARCO è tutt'ora in corso ma già dai risultati preliminari si può evidenziare come la AP potrebbe essere affettivamente una patologia sotto-diagnosticata. Infatti dall'estrazione dei codici ICD-9 dei database dei MMG risulta una prevalenza dell'artrite psoriasica nei pazienti con psoriasi del 12,9%, ma se andiamo a valutare il campione screenato tramite EARP e sottoposto a visita reumatologica tale dato è nettamente superiore raggiungendo circa il 30%. Inoltre in 2 casi siamo riusciti a porre diagnosi in fase very early (entro 3 mesi dall'esordio dei sintomi) potendo impostare una strategia terapeutica efficace fin dall'esordio. Negli altri casi stiamo applicando una strategia di tight control per evitare lo sviluppo di future disabilità.

Keywords: *Artrite psoriasica, Diagnosi precoce, Tight control.*

ESITI DELLA GRAVIDANZA E ATTIVITÀ DELLA MALATTIA NELLE DONNE CON SPONDILOARTRITE ASSIALE: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

R. SCRIVO[1], A. MOLTÓ[2], L. GENSLER[3], M. CLOWSE[4], H. MARZO-ORTEGA[5], A. ARTIGNAN[6], D. GOFF-LEGGETT[6], S. LEONARD[6], H. RESEMANN[6], E. THURTLE[6], N. DE PEYRECAVE[7], C. ECOFFET[8], F. FÖRGER[9]

[1]University Policlinic Umberto I, Roma; [2]Rheumatology Department, Hôpital Cochin, AP-HP, Paris, France; [3]University of California, San Francisco, USA; [4]Duke University Medical Center, Durham, USA; [5]NIHR LBRC, Leeds Teaching Hospitals Trust and LIRMM, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; [6]Costello Medical, Cambridge, United Kingdom; [7]U.C.B. Pharma, Slough, United Kingdom; [8]U.C.B. Pharma, Brussels, Belgium; [9]University of Bern, Switzerland

Scopo del lavoro. Le donne con spondiloartrite assiale (axSpA) vengono spesso colpite dalla malattia durante l'età riproduttiva, ma i report sull'attività della malattia e gli esiti della gravidanza in queste pazienti sono scarsi. Nelle donne con spondilite anchilosante (SA), o axSpA radiografica, viene segnalato un aumentato rischio di riacutizzazione dell'attività di malattia e la prevalenza

Tabella I - Attività della malattia materna e esiti della gravidanza nelle pazienti con axSpA.

Attività della malattia axSpA materna durante la gravidanza e post-parto				
Studio	**Popolazione[a]**	**Strumento**	**Attività durante la gravidanza[b]**	**Attività post-parto[b]**
Ursin 2017[c][d]	axSpA: 181/168	BASDAI	"Attività della malattia stabile, bassa" (2° trimestre: BASDAI=3,97)	"Attività della malattia stabile, bassa" (6 settimane p.p.: BASDAI=3,46)
Förger 2009[e]	SA[f]: 10	BASDAI	"Attività della malattia moderata"	"Stabile" (2/10) "Aumentata del 50%" (8/10)
Förger 2005[e]	SA[f]: 10	BASDAI	"Miglioramento clinico" (4/10) "Rimasta attiva" (6/10)	*Non riportata*
van den Brandt 2017[e]	axSpA[g]: 37	ASDAS-CRP	"Attività elevata persistente"[h]	"Attività elevata persistente"[h]
Timur 2016[d]	SA[f]: 20	ASDAS-CRP	"Punteggio diminuito" (14/20) "Punteggio invariato" (6/20)	"Punteggio diminuito" (2/20) "Punteggio invariato" (3/20) "Punteggio aumentato" (15/20)

Esiti di gravidanza per pazienti con axSpA e controlli sani			
Studio	**Popolazioni[a]**	**Incidenza per gravidanze rispetto ai controlli (valore p)**	
Fang 2017[c][d]	SA: 2492 Controlli: 2.347.847	**Parto prematuro:** 148/2492 rispetto a 106.014/2.347.847 (aOR[i]: 1,18 [1,00–1,38],[i] <0,05) **Peso alla nascita <2500 g:** 173/2492 rispetto a 151.048/2.347.847 (aOR[i]: 1,06 [0,91–1,22], NS)[j] **SGA:** 221/2492 rispetto a 227.984/2.347.847 (aOR[i]: 0,97 [0,85–1,11], NS) **Bambini nati morti:** 17/2492 rispetto a 17.346/2.347.847 (aOR[i]: 0,81 [0,50–1,30], NS)	
Förger 2017[c][e]	axSpA: 78/70 Controlli: 70	**Parto prematuro:** "rischio maggiore" **SGA:** "rischio maggiore"	
Park 2017[c][d]	SA: 27/20 Controlli: 108	**Parto prematuro:** *dati non riportati* (NS) **Basso peso alla nascita:** 22,2% rispetto a 8,3% (0,024)	**Perdita del feto:** 0/27 rispetto a 0/108 (NS)
Timur 2016[d]	SA[f]: 20 Controlli: 40	**Parto prematuro:** 3/20 rispetto a 3/40 (0,390) **Peso alla nascita <2500 g:** 5/20 rispetto a 3/40 (0,150)	**Aborto:** 0,2±0,4 rispetto a 0,2±0,4 (1,000)
Jakobsson 2016[k]	SA[l]: 199 Controlli: 477	**Parto prematuro:** 22/199 rispetto a 21/477 (aOR[i]: 2,62 [1,27–5,39] per pazienti non trattate; 1,79 [0,55–5,82], NS per pazienti trattate con FANS)	**SGA:** 5/199 rispetto a 6/477 (aOR[i]: 1,34 [0,37–4,85], NS per pazienti non trattate; 4,47 [0,96–20,8], NS per pazienti trattate con FANS)
Ostensen e Husby 1983[e]	SA[f]: 13 Controlli: 31	**Parto prematuro:** 1/13 rispetto a 0/31 **Aborto spontaneo:** 0/13 rispetto a 1/31	**Bambini nati morti:** 0/13 rispetto a 1/31

[a] Gravidanze/Donne (se non uguale); [b] Casi per gravidanze totali (n/N); [c] Abstract di congresso; [d] Dati retrospettivi; [e] Dati prospettici; [f] Criteri di New York modificati; [g] Criteri di classificazione ASAS; [h] ASDAS-CRP: 2,1–≤3,5; [i] aOR [intervallo di confidenza al 95%]; [j] Rapporto di probabilità approssimativo significativo a 1,19 (1,03-1,38); [k] Studio caso-controllo; [l] ICD-10: M45. aOR: rapporto di probabilità aggiustato; SA: spondilite anchilosante; ASDAS-CRP: punteggio di attività della malattia per la spondilite anchilosante basato sulla proteina C reattiva; SpAa: spondiloartrite assiale; BASDAI: indice di Bath di attività della malattia per la spondilite anchilosante; NS: non significativo; FANS: farmaci antinfiammatori non steroidei; p.p.: post-parto; SGA: piccoli per età gestazionale.

di esiti avversi in gravidanza rispetto ai controlli sani; tuttavia, nelle pazienti con axSpA non-radiografica, tali dati sono praticamente inesistenti. Esaminare le evidenze disponibili sulla relazione tra l'attività dell'axSpA e la gravidanza, compresi gli esiti sul feto.

Materiali e Metodi. Nell'ottobre 2017 è stata condotta una revisione sistematica della letteratura mediante ricerche in EMBASE, MEDLINE®, nel Database della Cochrane (Cochrane Database of Systematic Reviews) e nel Database of Abstracts of Reviews of Effects. Le pubblicazioni sono state sistematicamente selezionate sulla base di articoli relativi a studi osservazionali su pazienti con axSpA in cui erano riportati gli esiti della gravidanza o l'attività della malattia durante la gravidanza. Sono stati esclusi gli studi che prevedevano l'impiego di agenti controindicati in gravidanza. Sono state inoltre condotte ricerche supplementari tra gli atti di conferenze del 2016-17 e bibliografie di articoli pertinenti.

Risultati. Sono state revisionate 2216 pubblicazioni, e 20 pubblicazioni su 15 singoli studi hanno soddisfatto i criteri di inclusione. Utilizzando strumenti validati per la misurazione dell'attività della malattia, l'indice BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) per la SA o il punteggio di attività della malattia per la SA basato sulla proteina C-reattiva (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-Reactive Protein, ASDAS-CRP), 5 studi (3 prospettici, 2 retrospettivi) hanno segnalato la presenza di malattia attiva (come descritto da studi individuali, Tabella I) sia durante la gravidanza che dopo il parto nella maggior parte delle pazienti. Gli esiti della gravidanza nelle pazienti con axSpA sono stati confrontati con i controlli sani nell'ambito di 6 studi (3 retrospettivi, 2 prospettici, 1 caso-controllo) e i 3 studi più ampi (incluso 1 prospettico) hanno segnalato un maggiore rischio o probabilità di parto prematuro nelle pazienti con axSpA. Nelle pazienti sono emersi tassi o rischi più elevati di neonati con basso peso alla nascita/piccoli per età gestazionale rispetto ai controlli in 2 studi su 5 che riportavano tali esiti. Casi di bambini non nati, aborti spontanei o perdita del feto/aborto sono stati rilevati con tassi simili in entrambe le popolazioni.

Conclusioni. I dati prospettici affidabili sull'attività della malattia durante la gravidanza nelle donne con axSpA sono limitati. All'interno dei campioni riportati, i dati disponibili suggeriscono la possibilità di un lieve aumento dei parti prematuri; non è stato rilevato alcun segnale di aumentate interruzioni di gravidanza. Sono necessarie ulteriori ricerche per studiare le relazioni tra attività della malattia materna ed esiti della gravidanza nella axSpA.

Keywords: *Sondiloartrite assiale, Esiti della gravidanza, Spondilite anchilosante.*

COMUNICAZIONI ORALI
VASCULITI SISTEMICHE (1)

Moderatore: L. Cavagna (Pavia), *N. Pipitone* (Reggio Emilia)

ANAKINRA FOR RECURRENT PERICARDITIS: RESULTS FROM A REAL WORLD EUROPEAN REGISTRY (BEAT REGISTRY)
A.L. Brucato[1], A. Assolari[1], F. Parisi[1], D. Cumetti[1], S. Maestroni[1], M. Imazio[2]
Bergamo[1], Torino[2]

SCREENING DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON CONNETTIVITE E VASCULITE: VALIDAZIONE DEL SOFTWARE VECTOR PER IL RISCONTRO DEI RANTOLI A VELCRO
A. Manfredi, M. Sebastiani, G. Cassone, S. Cerri, G. Della Casa, F. Pancaldi, F. Luppi, C. Salvarani
Modena

INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES. CARATTERISTICHE CLINICHE DEMOGRAFICHE E DI SURVIVAL
M. Sebastiani, A. Manfredi, L. De Pasquale, V. Raimondo, S. Cerri, C. Salvarani
Modena

SEVERE/UNCONTROLLED ASTHMA AND OVERALL SURVIVAL IN ATOPIC PATIENTS WITH EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS
A. Berti[1], G.W. Volcheck[2], D. Cornec[3], R.J. Smitth[4], U. Specks[2], K. Keogh[2]
Trento[1], Rochester - NY[2], Brest - FR[3], Dublin - IE[4]

THE INFLUENCE OF AGE ON DISEASE PRESENTATION AND SHORT-TERM OUTCOME OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: RESULTS FROM THE DIAGNOSTIC AND CLASSIFICATION CRITERIA FOR PRIMARY SYSTEMIC VASCULITIS (DCVAS) STUDY
S. Monti[1], A. Craven[2], C. Klersy[1], C. Montecucco[1], R. Caporali[1], R. Watts[3], P. Merkel[4], R. Luqmani[2]
Pavia[1], Oxford - UK[2], Norwich - UK[3], Philadelphia - PA[4]

ALVEOLITE EMORRAGICA NELLE VASCULITI ANCA-RELATE: POSSIAMO PREDIRNE L'OUTCOME? STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO SU UNA CASISTICA ITALIANA DI 102 PAZIENTI
L. Quartuccio[1], M. Bond[1], S. Monti[2], M. Felicetti[3], F. Furini[4], S. Murgia[5], A. Berti[6], G. Emmi[7], G. Pazzola[8], A. Cariddi[9], P. Leccese[10], B. Raffeiner[11], A. Padula[10], G. Paolazzi[6], C. Salvarani[8], L. Dagna[9], D. Rocatello[5], F. Conti[12], E. Gremese[12], F. Schiavon[3], M. Govoni[4], R. Caporali[2], S. De Vita[1]
Udine[1], Pavia[2], Padova[3], Ferrara[4], Torino[5], Trento[6], Firenze[7], Reggio Emilia[8], Milano[9], Potenza[10], Bolzano[11], Roma[12]

ANAKINRA FOR RECURRENT PERICARDITIS: RESULTS FROM A REAL WORLD EUROPEAN REGISTRY (BEAT REGISTRY)

A. BRUCATO[1], A. ASSOLARI[1], F. PARISI[1], D. CUMETTI[1], S. MAESTRONI[1], M. IMAZIO[2]

[1]Internal Medicine, Ospedale Papa Giovanni XXIII, Bergamo; [2]University Cardiology, A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Aim. Recurrent pericarditis (RP) is one of the most frequent complications of pericardial disease, affecting up to 30% of the patients whom have experienced acute pericarditis. Anakinra is an emerging useful treatment for RP after failure of conventional therapies (NSAIDs, colchicine, and corticosteroids). Nevertheless, there are limited data available on its efficacy and safety (reports on 89 patients published up to now). Aim of the present real-world registry is to evaluate the efficacy of anakinra to reduce recurrences and hospitalizations as well as its safety.

Material and Methods. 3 referral centres for pericardial diseases analyzed data of all patients receiving anakinra for RP (baseline characteristics, recurrences, all types of hospitalizations, and side effects) and created a registry (BEAT registry, from BErgamo, Athens, Torino).

Results. The registry included 50 consecutive patients with RP resistant to conventional therapy (refractory RP) (mean age 41.5±14.4 years, 26 females, 52.0%) with a mean duration of the disease of 25 months. The etiology was: idiopathic in 47 cases (94.0%), related to a systemic inflammatory disease in 2 cases (4.0%), and post-pericardiotomy syndrome in one case (2.0%). C-reactive protein was positive in 49/50 cases (98.0%) and pericardial effusion was recorded in 43/50 cases (86.0%). Baseline therapies before anakinra included NSAIDs in 45 cases (90.0%), colchicine in 43 cases (86.0%), and corticosteroids in 49 (98.0%). Anakinra was started at the mean dose of 100mg/day s.c. and maintained for a mean time of 14 months then tapered in 32 cases (64.0%). After a mean follow-up of 28 months the mean number of recurrences was lowered by anakinra (respectively mean number of recurrences before and after anakinra: 6.0 95%CI 4.9-7.1 vs. 0.9 95%CI 0.5-1.29; p<0.0001) as well as hospitalizations (respectively mean number of hospitalization before and after anakinra: 2.96 95%CI 2.5-3.4 vs. 0.16 95%CI 0.04-0.28; p<0.0001). A stable remission without new recurrences was recorded in 32/60 cases (64.0%). Corticosteroid therapy was reduced by anakinra (respectively corticosteroid use before vs. after anakinra therapy was 49/50, 98.0% vs. 22/50, 44.0%). Side effects were registered in 24/50 cases (48.0%) and were respectively: local skin reactions in the injection site in 24/50 cases (48.0%), arthralgia in 8/50 cases (16.0%), elevation of transaminases in 3/50 (6.0%), and leukopenia in 2/50 (4.0%). No severe side effects were recorded. Drug withdrawal occurred in 3 cases (6.0%) and related to side effects.

Conclusions. Anakinra is safe and efficacious to reduce recurrences and hospitalizations in patients with refractory RP in a real world population.

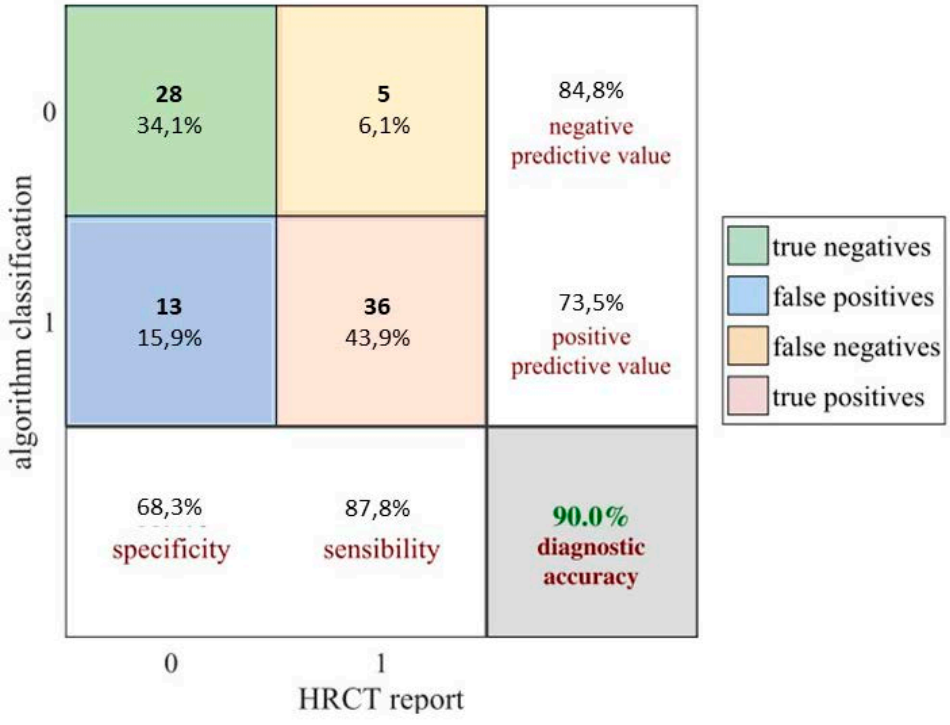
Keywords: *Anakinra, Pericardite recidivante, IL-1 receptor antagonist.*

SCREENING DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON CONNETTIVITE E VASCULITE: VALIDAZIONE DEL SOFTWARE VECTOR PER IL RISCONTRO DEI RANTOLI A VELCRO

A. MANFREDI[1], M. SEBASTIANI[1], G. CASSONE[1], S. CERRI[2], G. DELLA CASA[3], F. PANCALDI[4], F. LUPPI[2], C. SALVARANI[1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Azienda Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [2]U.O.C. Malattie Apparato Respiratorio, Azienda Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [3]U.O.C. Diagnostica per Immagini, Azienda Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; [4]Dipartimento Ingegneria Enzo Ferrari, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

L'interstiziopatia polmonare (IP) è una delle più frequenti manifestazioni polmonari delle malattie del connettivo (CTD) e delle vasculiti sistemiche ed è caratterizzata da gravi implicazioni sulla prognosi complessiva dei pazienti. 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 e ad uno screening periodico dei pazienti, che possono sviluppare una IP in qualsiasi momento della loro storia clinica. Questo limite è ancora più significativo nei pazienti affetti da alcune malattie, come la sindrome di Sjogren (SS) o la connettivite indifferenziata (UCTD), in cui la IP è ritenuta meno frequente e la necessità di uno screening meno stringente. D'altro lato, per connettiviti come la sclerosi sistemica (SSc), per la quale vi è invece una condivisa indicazione allo screening per IP,



l'esecuzione periodica della HRCT è comunque gravata da alti costi, dal rischio radiologico per i pazienti e da un sovraccarico degli spazi dedicati. Vi è quindi necessità nella pratica clinica di uno strumento di screening per la selezione dei pazienti per cui richiedere una HRCT. Recentemente abbiamo proposto un software (VECTOR) capace di riconoscere i rantoli a velcro nei suoni respiratori registrati tramite un fonendoscopio elettronico commerciale. VECTOR ha dimostrato un'accuratezza diagnostica dell'83,9% nel riconoscere i pazienti con artrite reumatoide e IP.
Scopo dello studio: valutare l'accuratezza diagnostica di VECTOR nei pazienti con vasculiti e CTD.
Metodi. Venivano arruolati 82 pazienti con CTD e vasculite (SSc 23 casi, SS 18, vasculiti 18, LES 10, UCTD 8, miositi 5) che avessero recentemente eseguito una HRCT (entro 12 mesi nei pazienti senza IP, entro 24 mesi nei pazienti con IP stabilizzata). I pazienti venivano auscultati in almeno 4 campi polmonari bilateralmente con un fonendoscopio elettronico commerciale (Littmann 3200TM 3M, USA). Le registrazioni così acquisite venivano analizzate tramite VECTOR e il risultato confrontato in cieco con la presenza di IP alla HRCT.
Risultati. Il 50% dei pazienti mostrava una IP alla HRCT. VECTOR presentava un'accuratezza diagnostica del 78%, classificando correttamente 64/82 pazienti, una sensibilità dell'87,8% e una specificità del 68,3% (vedi tabella).
Conclusioni. L'uso routinario di VECTOR consentirebbe di disporre di uno strumento di screening ripetibile, non invasivo ed a basso costo, che permetterebbe una selezione dei pazienti da sottoporre a HRCT, migliorando la capacità di diagnosticare precocemente l'IP nei pazienti affetti da CTD e vasculite, liberando risorse e riducendo l'esposizione radiologica.

Keywords: *Interstiziopatia polmonare, Connettiviti, Vasculiti.*

INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES. CARATTERISTICHE CLINICHE DEMOGRAFICHE E DI SURVIVAL.

M. SEBASTIANI[1], A. MANFREDI[1], L. DE PASQUALE[1], V. RAIMONDO[1], S. CERRI[2], C. SALVARANI[1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Università di Modena e Reumatologia, Azienda Policlinico di Modena; [2]U.O.C. Malattie dell'Apparato Respiratorio, Università di Modena e Reumatologia, Azienda Policlinico di Modena

Con il termine inglese "interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF)" si definisce una condizione caratterizzata da interstiziopatia polmonare associata a manifestazioni di tipo autoimmune non soddisfacente i criteri classificativi delle connettiviti. Questa nuova definizione colma una lacuna nella nomenclatura di queste condizioni morbose, anche se non risolve alcuni dubbi classificativi come ad esempio nei confronti delle connettiviti indifferenziate.

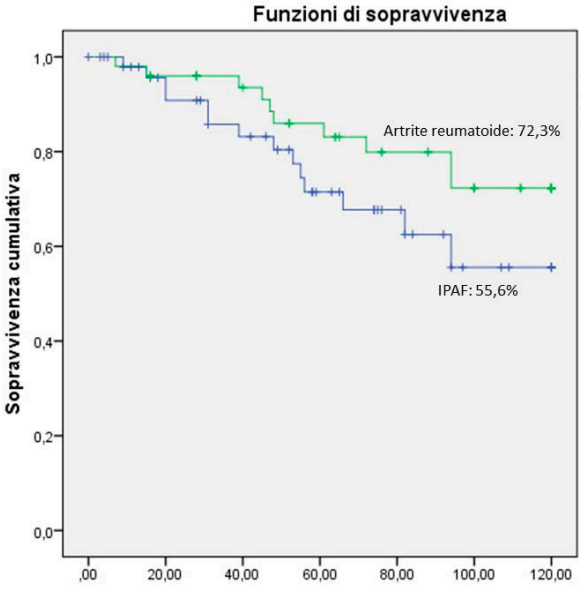
Ad oggi i dati presenti in letteratura sulle IPAF sono ancora scarsi e di tipo retrospettivo.

Scopo dello studio era la valutazione longitudinale delle caratteristiche cliniche, sierologiche e di funzionalità respiratoria di una casistica monocentrica di pazienti con IPAF

Pazienti e Metodi. A partire dal 2010 venivano raccolti prospetticamente presso il nostro ambulatorio multidisciplinare reumatologico/pneumologico per le malattie rare del polmone tutti i pazienti con interstiziopatia polmonare (IP) associata a segni o sintomi di tipo autoimmune. Tali pazienti, inizialmente classificati come UCTD-ILD o Lung Dominant CTD venivano riclassificati a partire dal 2015 in accordo con i criteri classificativi delle IPAF.

Nei casi prevalenti le manifestazioni cliniche e sierologiche d'esordio venivano rivalutate in maniera retrospettiva. Per tutti i pazienti venivano registrati longitudinalmente i nuovi segni o sintomi, le prove di funzione respiratoria, eventuali variazioni della sierologia autoimmune.

Risultati. Durante un periodo di 5 anni venivano reclutati 51 pazienti (21 maschi/ 30 femmine, età



media 64,3±12, 9 prevalenti, 42 incidenti) con un follow-up medio di 57,8±43,3 mesi e un pattern HRCT di definite o possible "Usual Interstitial Pneumonia" (UIP) nel 52% dei casi.
Le modificazioni del quadro clinico durante il follow-up erano limitate e caratterizzate dalla comparsa di xerostomia e xeroftalmia (in 3 e 2 casi) di artrite in 3 casi e di fenomeno di Raynaud in 2; gli anti-nucleo si positivizzavano in 5 pazienti. In 5 casi si osservava la comparsa di una franca malattia reumatica dopo un periodo medio di 36,6±50,4 mesi (sindrome di Sjögren in 3 casi, artrite reumatoide, AR, in 2). FVC e DLCO si riducevano in maniera significativa durante il follow-up, rispettivamente del 11,1% (p=0,001) e del 11,9% (p=0,001). La sopravvivenza dei pazienti con IPAF veniva confrontata con quella di 50 pazienti con AR e IP, mostrando una sopravvivenza a 10 anni rispettivamente del 55,6% e del 72,3%, con una differenza che non risultava statisticamente significativa.
Conclusioni. Il presente è uno dei primi studi prospettici disponibili sulle IPAF. Anche se il tempo di osservazione è limitato e appaiano necessari studi su popolazioni più ampie, l'IPAF sembra mostrare scarsa tendenza ad evolvere verso una malattia reumatica definita (prevalentemente AR e SS). Nonostante la paucità dei sintomi le IPAF sono una condizione severa con una sopravvivenza poco superiore al 50% a 10 anni e peggiore dell'AR-IP.

Keywords: *IPAF, Interstiziopatia polmonare, Sopravvivenza.*

SEVERE/UNCONTROLLED ASTHMA AND OVERALL SURVIVAL IN ATOPIC PATIENTS WITH EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS

A. BERTI[1], G.W. VOLCHECK[2], D. CORNEC[3], R.J. SMITTH[4], U. SPECKS[2], K. KEOGH[2]

[1]Santa Chiara Hospital, Trento; [2]Mayo Clinic, Rochester, USA; [3]Lymphocytes B et Autoimmunite, Brest, France, [4]Royal College of Surgeons in Ireland, Dublin, Ireland

Objective. Although asthma, rhinitis/rhinosinusitis and peripheral eosinophilia are present in virtually all patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA), the role of atopy in these patients is not well defined. We aimed to clarify the role of atopy in patients affected with EGPA.

Material and Methods. Clinical, laboratory and standard spirometry data have been abstracted from medical records. Only patients who underwent skin and/or specific IgE testing for common aeroallergens before the vasculitic phase were included. Data are presented as means (SD) if normally distributed, or medians with interquartile range (IQR) if skewed. Statistical procedures included simple correlation analysis (Spearman's correlation), two-tailed Fisher exact test or chi-squared test for binary variables, as appropriate, and Mann-Whitney test for continuous variables. Survival following the diagnosis of EGPA among patients with and without atopy was estimated using Kaplan-Meier methods. Survival rates between groups were compared using the Log-rank test. Cox regression models were used to adjust the relation between atopy and outcome for patient's age and sex. P values from Cox regression models were computed using the likelihood ratio test.

Results. Overall, 33.5% (63) of our patients underwent skin and/or specific IgE testing to aeroallergens. Atopy related to aeroallergens was confirmed in 22.3% (two-third of those tested), and was associated with more severe/uncontrolled asthma ($p<0.001$), including a greater use of oral glucocorticoids for respiratory manifestations the year before the diagnosis of EGPA ($p=0.013$). Atopic patients with EGPA had higher total serum IgE levels and less renal disease at EGPA diagnosis compared to non-atopic patients ($p<0.05$). Among atopic patients, the majority had multiple sensitizations (76%); dust mite and grass pollen were the most common respiratory allergens identified. The number of allergens did not correlate with peripheral eosinophilia, total serum IgE, ESR, or measures of airway obstruction ($p>0.05$ in all cases). The presence of atopy increased the risk of severe/uncontrolled asthma, but not the risk of severe vasculitis (Five Factor Score equal or greater than 1). Atopy detected before the diagnosis of EGPA portended a better overall prognosis significantly associated with better patient survival (Log-rank test $p=0.027$).

Conclusion. In EGPA, atopy is associated with better prognosis and more severe/uncontrolled asthma manifestations in the year before the development of vasculitis, but not with more severe vasculitis at presentation.

Keywords: *EGPA, Steroid use, Severe asthma.*

THE INFLUENCE OF AGE ON DISEASE PRESENTATION AND SHORT-TERM OUTCOME OF ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: RESULTS FROM THE DIAGNOSTIC AND CLASSIFICATION CRITERIA FOR PRIMARY SYSTEMIC VASCULITIS (DCVAS) STUDY

S. MONTI[1], A. CRAVEN[2], C. KLERSY[3], C. MONTECUCCO[4], R. CAPORALI[4], R. WATTS[5], P. MERKEL[6], R. LUQMANI[2]

[1]University of Pavia, PhD in Experimental Medicine, Rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia; [2]NDORMS, Rheumatology Department, University of Oxford, Oxford, United Kingdom; [3]Biometry and Clinical Epidemiology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia; [4]University of Pavia, Rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia; [5]Norwich Medical School, University of East Anglia, Norwich, United Kingdom; [6]Division of Rheumatology and Department of Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA

Objectives. To investigate the role of age at disease onset on the clinical presentation, short-term outcomes and damage in ANCA-associated vasculitis (AAV).

Methods. Patients with a final 6-months diagnosis of AAV enrolled in The Diagnostic and Classification Criteria for Primary Systemic Vasculitis (DCVAS) study through May 2017 were included: granulomatosis with polyangiitis (GPA), microscopic polyangiitis (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA). The population was divided according to age at diag-

Table I - Clinical characteristics and outcome according to age groups.

	Group < 65 years n=878	Group ≥ 65 years N=460	UNIV Δ(95%CI)	p_{unadj}	MULTIV Δadj (95%CI)	p_{adj*}
Mean Age	48.4±12.6	73.6±6	1.91 (0.36; 3.47)	**<0.001**	na	na
Type of AAV: GPA EGPA MPA	 536 (61%) 148 (17%) 189 (22%)	 199 (43%) 186 (40%) 66 (14%)	na	 **<0.001** **<0.001** **0.004**	na	na
Systemic symptoms	683 (77.8)	389 (84.6)	0.45 (0.19;0.70)	**0.001**	0.28 (-0.01; 0.57)	**0.04**
Musculoskeletal	531 (60.5)	231 (50.2)	-0.42 (-0.64; -0.19)	**<0.001**	-0.37 (-0.59; -0.16)	**0.001**
Cutaneous	330 (37.6)	138 (30)	-0.34 (-0.65; -0.03)	**0.03**	-0.29 (-0.55; -0.03)	**0.02**
Ocular	271 (30.9)	100 (21.7)	-0.47 (-0.87; -0.08)	**0.02**	-0.30 (-0.66; 0.06)	0.09
ENT	620 (70.6)	247 (53.7)	-0.73 (-0.97; -0.49)	**<0.001**	-0.27 (-0.50; -0.05)	**0.01**
Pulmonary	617 (70.3)	334 (72.6)	0.11 (-0.09; 0.32)	0.28	0.19 (-0.10; 0.49)	0.20
Gastrointestinal	198 (22.5)	99 (21.5)	-0.06 (-0.42; 0.30)	0.74	-0.06 (-0.44; 0.31)	0.74
Cardiovascular	132 (15)	91 (19.8)	0.33 (0.08; 0.58)	**0.009**	0.61 (0.28; 0.95)	**<0.001**
Renal	300 (35.3)	259 (57.7)	0.92 (0.50; 1.33)	**<0.001**	0.58 (0.16; 1)	**0.006**
Neurological	234 (26.6)	151 (32.8)	0.30 (0.06; 0.54)	**0.01**	0.44 (0.22; 0.67)	**<0.001**

AAV: ANCA-associated vasculitis, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, GPA: granulomatosis with polyangiitis, MPA: microscopic polyangiitis, ENT: ear, nose, throat involvement.

nosis: <65 years old (group < 65) or >=65 (group >=65). The results were adjusted for diagnosis and ANCA specificity.

Results. We included 1338 patients with AAV. Disease onset >=65 years old was recorded for 34% of patients (male: 46%; mean age 73.6±6); 66% had disease onset <65 years of age (male:50%; mean age 48.4±12.6 years). The diagnoses of GPA and EGPA were significantly more frequent in group <65 (73% and 74% of patients, respectively) compared to MPA (56%), p<0.001 for comparisons within each diagnostic group. P-ANCA/anti-MPO positivity was more frequent in group >=65 (48% vs 27%, p=0.001), c-ANCA/PR3 predominated in group <65 (48% vs 35%; p<0.001). The clinical presentation at onset, after adjustment for diagnosis and ANCA specificity, significantly differed between the two groups. Patients from group <65 had higher rates of cutaneous and musculoskeletal involvement compared to elderly-onset patients who experienced more systemic symptoms, renal involvement, cardiovascular, and neurological manifestations. Pulmonary and gastrointestinal manifestations were equally distributed between the two groups (Tab. I). Damage accrual measured with the Vasculitis Damage Index (VDI) was significantly higher in patients from group >=65, with 12% of patients with a 6-months VDI score >=5, compared to 7% of patients in group A; p=0.01. Mortality was significantly higher in group >=65: 22 cases (4.8%) compared to 13 (1.5%) deaths; HR 3.44 (1.65-7.18); p=0.001.

Conclusions. Patients with onset of AAV >=65 years of age have a different risk of organ-involvement, higher damage and worse survival compared to younger patients. A better understanding of the influence of age on the disease course could improve classification, diagnostic criteria and management of AAV.

Keywords: *Età, ANCA, Outcome.*

ALVEOLITE EMORRAGICA NELLE VASCULITI ANCA-RELATE: POSSIAMO PREDIRNE L'OUTCOME? STUDIO RETROSPETTIVO MULTICENTRICO SU UNA CASISTICA ITALIANA DI 102 PAZIENTI

L. QUARTUCCIO[1], M. BOND[1], S. MONTI[2], M. FELICETTI[3], F. FURINI[4], S. MURGIA[5], A. BERTI[6], G. EMMI[7], G. PAZZOLA[8], A. CARIDDI[9], P. LECCESE[10], B. RAFFEINER[11], A.A. PADULA[10], G. PAOLAZZI[6], C. SALVARANI[8], L. DAGNA[9], D. ROCCATELLO[5], F. CONTI[12], E. GREMESE[13], F. SCHIAVON[3], M. GOVONI[4], R. CAPORALI[2], S. DE VITA[1]

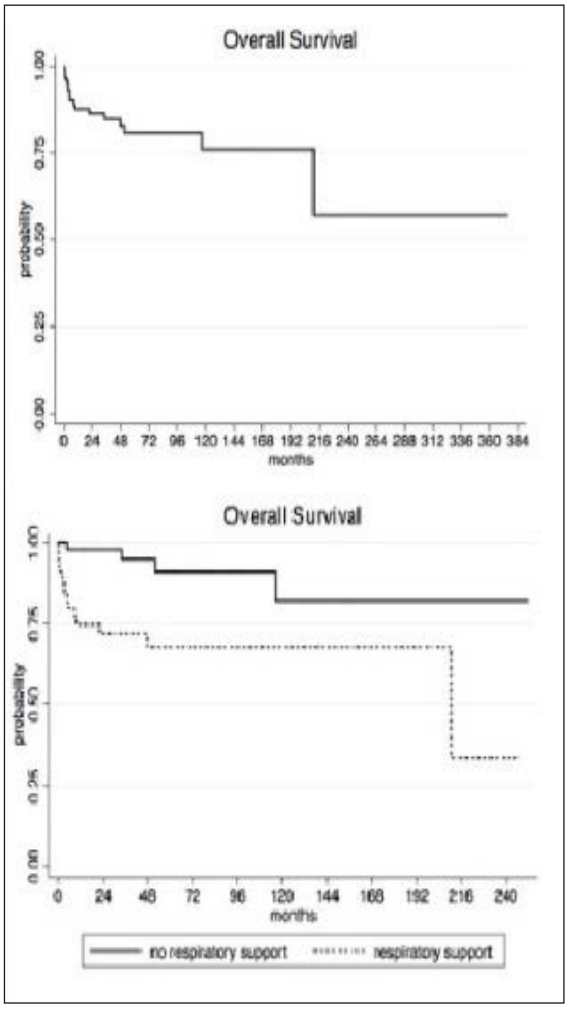
[1]Ospedale S. Maria della Misericordia, Udine; [2]IRCCS S. Matteo, Pavia; [3]Policlinico Universitario di Padova; [4]Arcispedale S. Anna, Ferrara; [5]Ospedale S. Giovanni Bosco, Torino; [6]Ospedale S. Chiara, Trento; [7]A.O.U. Careggi, Firenze; [8]Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia; [9]IRCCS San Raffaele, Milano; [10]Ospedale San Carlo, Potenza; [11]Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Ospedale di Bolzano; [12]Ospedale Umberto I, Roma; [13]Ospedale Gemelli, Roma

Scopo del lavoro. L'alveolite emorragica (DHA) è una rara ma severa manifestazione delle vasculiti ANCA-associate (AAV). Il Five Factor Score revised (rFFS) è uno strumento utilizzato come predittore di outcome nei pazienti affetti da AAV, tuttavia non è mai stato dimostrato se esso possa essere utilizzato anche per la stratificazione del particolare sottogruppo di soggetti che sviluppano DAH. Lo scopo del lavoro è di:

1) dimostrare se il rFFS sia efficace nel predire l'outcome dei pazienti con DAH secondaria ad AAV;
2) di individuare dei predittori di outcome in questo particolare subset di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di 102 pazienti consecutivi di 27 Centri italiani. La predittività in termini di outcome del rFFS, delle caratteristiche cliniche all'esordio e delle terapie è stata analizzata mediante analisi univariata.

Risultati. Sono stati inclusi 102 pazienti (50.1% maschi; età media di 58.7+16.9 anni e follow-up mediano di 39 mesi [25%-75%, range 13-79]). Di questi, il 47% avevano una Granulomatosi con poliangioite (GPA), il 47% una micropoliarterite (MPA) e il 6% una granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA). All'esordio, il BVASv3 medio era 20+7.9 e la maggior parte dei pazienti aveva un coinvolgimento renale (RI) in associazione alla DHA (98%). Il 27% dei pazienti ha richiesto un ricovero in terapia intensiva, mentre il 46% ha richiesto supporto ventilatorio (VS). Il 48% dei



pazienti aveva, all'esordio, almeno 1 fattore di rischio cardiovascolare (CVR). Tutti i pazienti hanno ricevuto alte dosi di steroide in associazione a ciclofosfamide (Cyc; 78%, dose cumulativa media 7,9+6,6 g), Rituximab (RTX; 36,6%) o plasmaferesi (PLEX; 45.5%). Nel 37.8% dei casi il decorso è stato complicato da almeno un evento infettivo. Alla fine del follow-up, 19/102 pazienti (18.6%) erano morti (l'overall survival è mostrato in Figura 1A).

1) Alla Cox regression, il rFFS non si è dimostrato predittivo dell'outcome;
2) l'età >65 anni (HR 3.05 [95% CI 1.18-7.9], p=0.04), la presenza di 2 o più CVR (HR 8.85 [95%, CI 2.34-33.50], p=0.01) e il BVAS all'esordio (HR 1.07[95%, CI 1.01-1.13], p=0.01) invece sì.

Anche la dose cumulativa di Cyc si è rivelata predittiva in tal senso, (maggiore la dose, minore il rischio: HR 0.99 [95%, CI 0.99-0.99], p=0.009). Inoltre, anche la necessità di VS (HR 4.54[95%, CI 1.48-13.85], p=0.008; Fig. 1B) e le infezioni (HR 3.98 [95%, CI 1.48-10.69] si sono dimostrate determinanti dell'*outcome*.

Conclusioni. La DAH è una grave complicanza nei pazienti affetti da AAV caratterizzata da elevata mortalità, in particolare nelle fasi iniziali di malattia. Nel nostro lavoro abbiamo dimostrato che la sopravvivenza è influenzata dall'età avanzata, dalla necessità di supporto ventilatorio, dai fattori di rischio CV e dalle infezioni. Al contrario il rFFS non si è dimostrato un predittore di sopravvivenza in questo particolare subset di pazienti, dimostrando la necessità di misure di *outcome* dedicate.

Keywords: *ANCA, Vasculiti, Alveolite emorragica.*

COMUNICAZIONI ORALI
MISCELLANEA

Moderatori: M.T. Mascia (Modena)*, M. Muratore* (Lecce)

DISEASE REMISSION IS MORE COMMON BUT LESS STRINGENT IN ANTI-CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODY-POSITIVE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE MODIFYING DRUGS

E. Bozzalla Cassione, S. Bugatti, A. Manzo, F. Benaglio, G. Sakellariou, C. Montecucco, R. Caporali
Pavia

SCREENING PER FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI SULLA COORTE DI 705 PAZIENTI DELLO STUDIO EDRA (ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS)

I. Cangemi[1], I. Platè[1], M. Dessì[1], M. Piga[1], A. Floris[1], G.L. Erre[2], A.L. Fedele[3], A. Cauli[1], E. Gremese[3], G. Ferraccioli[3], G. Passiu[2], A. Mathieu[1]
Cagliari[1], Sassari[2], Roma[3]

USO DELLA TECNOLOGIA DIGITALE PER IL SUPPORTO QUOTIDIANO DEI GIOVANI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE: L'ESPERIENZA ITALIANA DELLA APP RHEUMABUDDY

A. Alunno[1], L. Andreoli[2], L. Quartuccio[3], F. Carubbi[4]
Perugia[1], Brescia[2], Udine[3], L'Aquila[4]

PREVALENZA DELLA TENOSINOVITE SUBCLINICA ECOGRAFICA CORRELATA AL TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON AR IN REMISSIONE CLINICA

F. Rumi[1], A. Zanetti[1], S. Parisi[2], A. Batticciotto[2], E. Bellis[1], M. Canzoni[3], O. De Lucia[4], I. Farina[5], C. Venditti[6], L. Idolazzi[7], G. Carrara[1], C. Scirè[1], A. Iagnocco[2], G. Filippou[7]
Torino[1], Milano[2], Roma[3], Milano[4], Ferrara[5], Benevento[6], Verona[7]

LA MALATTIA DI PAGET STA CAMBIANDO? ANALISI RETROSPETTIVA SU UN CAMPIONE DI 368 PAZIENTI

C. Crotti, N. Ughi, A. Becciolini, F. Zucchi, L. Sinigaglia, M. Varenna
Milano

VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DELLA TECNOLOGIA REMS IN UNO STUDIO CLINICO MULTICENTRICO NAZIONALE

O. Viapiana[1], G. Arioli[2], G. Bianchi[3], M.L. Brandi[4], C. Caffarelli[5], L. Cavalli[4], M.M. Cerinic[6], L. Cianferotti[4], F. Conversano[7], M. Di Paola[7], D. Gatti[1], G. Girasole[3], A. Giusti[3], S. Gonnelli[5], M. Manfredini[2], M. Muratore[7], R. Nuti[5], P. Pisani[7], E. Quarta[7], M. Rossini[1]
Verona[1], Mantova[2], Genova[3], Firenze[4], Siena[5], Firenze[6], Lecce[7]

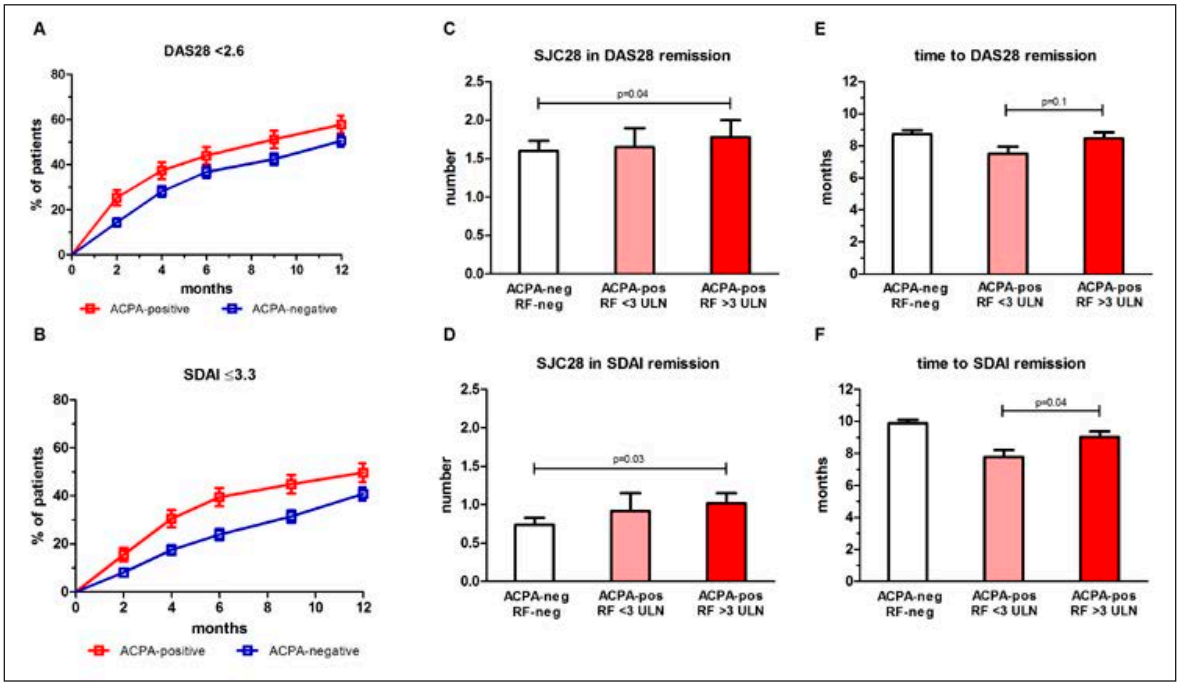
DISEASE REMISSION IS MORE COMMON BUT LESS STRINGENT IN ANTI-CITRULLINATED PROTEIN ANTIBODY-POSITIVE PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH CONVENTIONAL SYNTHETIC DISEASE MODIFYING DRUGS

E. BOZZALLA CASSIONE, S. BUGATTI, A. MANZO, F. BENAGLIO, G. SAKELLARIOU, C. MONTECUCCO, R. CAPORALI

IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia

Objectives. Early diagnosis and goal-steered treatment strategies allow the achievement of disease remission in a significant proportion of patients with early rheumatoid arthritis (RA). Among the autoantibodies found in RA anti-citrullinated protein autoantibodies (ACPA) are known to identify a subset of patients with a common pathogenetic background and a more severe disease course. However, whether these autoantibodies impact on the response to conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs) remains object of debate. Here, we investigated the frequency and the characteristics of disease remission based on the autoantibody profile of patients with early RA treated with csDMARDs.

Methods. The study population consisted of 578 treatment-naïve early RA patients (<12 months of symptoms duration) consecutively recruited at our Early Arthritis Clinic and prospectively followed-up at regular intervals upon initiation of therapy with methotrexate (MTX) aimed at the achievement of low disease activity (28-joints disease activity score [DAS28] <=3.2). Serum ACPA and rheumatoid factor (RF) were measured



at baseline. The frequency of remission according to the DAS28 (<2.6) and the simplified disease activity index (SDAI <=3.3) over the first 12 months was stratified by the autoantibody profile and it was assessed by Cox regression. The following characteristics were further analyzed: time to remission, swollen and tender joints count, and acute phase reactants at remission.

Results. All patients fulfilled the 2010 classification criteria for RA (81% also fulfilled the 1987 criteria) and had short disease duration at inclusion (median [IQR] 15.6 [9.4-27.8] weeks). 533/578 (92.2%) patients completed a follow-up of at least 12 months. Collectively, 53.9% and 44% of the patients achieved DAS28 and SDAI remission, respectively, at least once over the first 12 months of treatment. After adjusting for age, gender, duration of symptoms, baseline disease activity, MTX starting dose and prednisone co-medication, ACPA positivity was associated with increased hazards of achieving both DAS28 (HR [95% CI] 1.24 [1.01-1.63]) and SDAI remission (HR [95% CI] 1.36 [1.01-1.85]) (Fig. 1A, B). However, irrespective of the remission criteria, ACPA-positive patients had a higher number of residual swollen joints while being in remission, particularly when associated with high levels of RF (>3 ULN) (Fig. 1C, D). Furthermore, remission was delayed in RF-high ACPA-positive patients compared to RF-low (Figure 1E, F). Other features such as joint tenderness and acute phase reactants did not show significant differences among the different serological subgroups.

Conclusions. Early diagnosis and initial treatment with MTX resulted in high remission percentages in RA patients regardless of their autoantibody profile. However, remission appeared less stringent in ACPA-positive patients, particularly when RF was also high. These findings suggest that current treatment approaches may be insufficient at effectively suppressing joint inflammation in autoantibody-positive patients.

Keywords: *ACPA, Rheumatoid arthritis, csDMARDs.*

SCREENING PER FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI SULLA COORTE DI 705 PAZIENTI DELLO STUDIO EDRA (ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS)

I. CANGEMI[1], I. PLATÈ[1], M. DESSÌ[1], M. PIGA[1], A. FLORIS[1], G.L. ERRE[2], A.L. FEDELE[3], A. CAULI[1], E. GREMESE[3], G. FERRACCIOLI[3], G. PASSIU[2], A. MATHIEU[1]

[1]U.O.C. di Reumatologia, Policlinico Universitario Azienda Ospedaliero-Universitaria di Cagliari; [2]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari; [3]U.O.C. di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del SS Cuore, Roma

Scopo del lavoro. I pazienti con Artrite Reumatoide (AR) presentano un rischio cardiovascolare (CV) aumentato del 50% circa rispetto alla popolazione generale. L'individuazione ed il trattamento dei fattori di rischio modificabili riduce le complicanze CV. L'obiettivo dello studio EDRA (Endothelial Disfunction in Rheumatoid Arthritis) è determinare il valore della disfunzione endoteliale periferica (DE), quando incorporata nelle tabelle di rischio CV, nel predire l'occorrenza di

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche della popolazione.

	705 pazienti
Età (media ± DS)	61,2 ± 9,5
Genere donne (%)	528 (74,9)
BMI (media ± DS)	25,5 ± 4,4
Durata di malattia (media ± DS)	137,2 ± 118,7
DAS28 VES (media ± DS)	3,78 ± 1,30
HAQ (media ± DS)	0,92 ± 2,00
ACPA+ (%)	390/618 (63,1)
FR + (%)	455/659 (69,0)
Diabete (%)	89 (12,6)
Familiarità CVD (%)	152 (21,6)
Fumatori (%)	141 (20,0)
Ex Fumatori (%)	231 (32,6)
Ipertesi (%)	266/701 (37,9)
Nuove diagnosi di ipertensione (%)	40/701 (5,7)
Dislipidemici (%)	192/677 (28,4)
Nuove diagnosi di dislipidemia (%)	346/677 (51,1)

HAQ, *Health Assessment Questionnaire*, Questionario di valutazione della salute; ACPA, *anti-citrullinated peptide antibody*, anticorpi anti-peptidi citrullinati; FR, fattore reumatoide; BMI, *body mass index*, indice di massa corporea; CVD, *cardiovascular diseases*, malattie cardiovascolari.

eventi CV in una coorte multicentrica. Riportiamo i risultati dello screening per fattori di rischio CV eseguito sulla coorte EDRA afferente a due diverse Strutture Complesse di reumatologia.

Materiali e Metodi. 705 pazienti con AR, di età compresa tra 45 e 85 anni (vedi tabella), con anamnesi negativa per eventi CV, sono stati sottoposti ad anamnesi per fattori di rischio CV modificabili come ipertensione arteriosa (IA), dislipidemia e fumo di sigaretta. Si è proceduto a misurazione della pressione arteriosa (PA) e dosaggio dei valori sierici di colesterolo totale, HDL, LDL e trigliceridi. Sono stati considerati patologici valori di PA sistolica >140 mmHg e PA diastolica >90 mmHg, colesterolemia totale >200 mg/dl, HDL <40 mg/dl, LDL >120 mg/dl e trigliceridi >200 mg/dl. Sono state registrate variabili demografiche, cliniche, sierologiche, terapeutiche e la DE (espressa come funzione logaritmica dell'indice di iperemia reattiva, lnRHI<0,51). Al fine di individuare la correlazione tra queste e il nuovo riscontro di IA e dislipidemia è stata eseguita un'analisi univariata. Le covariate con p<0,1 sono state inserite in un modello di analisi multivariata e considerate significative per p<0,05.

Risultati. Dei 701 pazienti valutati per valori di PA, 266 (37,9%) erano ipertesi noti, di questi 70 (26,3%, ovvero 10,0% del totale) presentavano valori di PA elevati. Sul totale, 41 (5,8%) presentavano valori elevati di PA in assenza di pregressa diagnosi di IA.

All'analisi multivariata, età (OR 1.093, 95% CI 1.045-1.142; p=0.001), BMI (OR 1.103, 95% CI 1.014-1.199; p=0.02), ratio colesterolo totale/HDL (OR 1.372, 95% CI 1.027-1.833; p=0.032), assunzione di FANS (OR 0.225, 95% CI 0.072-0.707; p=0.011) e presenza di DE (OR 6.450, 95% CI 2.171-19.163; p<0.001) si associavano all'IA in soggetti con anamnesi negativa.

Dei 677 pazienti valutati per valori di lipidemia, 192 (28,4%) erano dislipidemici noti, di questi 80 (41,6%, ovvero 11,8% del totale) presentavano un profilo lipidico alterato. Sul totale, 346 (51,1%) presentavano valori alterati di colesterolemia totale, HDL, LDL e/o trigliceridemia in assenza di pregressa diagnosi di dislipidemia. All'analisi multivariata, età (OR 1.027, 95% CI 1.005-1.049; p=0.015) e fumo di sigaretta attuale e pregresso (OR 1.13, 95% CI 1.008-1.267; p=0.036) si associano alla dislipidemia in soggetti con anamnesi negativa.

Conclusioni. Lo screening sistematico dei fattori di rischio CV dovrebbe essere eseguito regolarmente in pazienti affetti da AR. In questa coorte, si è identificata una discreta percentuale di pazienti con rischio modificabile. Degna di nota l'associazione tra DE e nuovo riscontro di IA.

Keywords: *Screening cardiovascolare, Ipertensione arteriosa, Dislipidemia.*

USO DELLA TECNOLOGIA DIGITALE PER IL SUPPORTO QUOTIDIANO DEI GIOVANI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE: L'ESPERIENZA ITALIANA DELLA APP RHEUMABUDDY

A. ALUNNO[1], L. ANDREOLI[2], L. QUARTUCCIO[3], F. CARUBBI[4]

[1]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia; [2]Reumatologia ed Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia; [3]Clinica di Reumatologia, Ospedale Universitario S. Maria della Misericordia, Udine; [4]Immunoreumatologia, Dipartimento di Scienze Applicate e Biotecnologiche, Università di L'Aquila

Scopo del lavoro. L'educazione del paziente e la consapevolezza della propria malattia sono punti cardine nella gestione dei giovani affetti da malattie reumatiche. Infatti, permettono di migliorare il rapporto medico-paziente e di realizzare efficacemente il processo di decisione condivisa riguardo questioni inerenti la malattia. Negli ultimi anni, con la crescita esponenziale dei media interattivi e il progresso tecnologico, si è assistito al parallelo sviluppo di strumenti, quali applicazioni (app) per smartphone e tablet, da utilizzare in ambito sanitario e alla valutazione di come questi strumenti possano migliorare la gestione delle persone affette da malattie croniche, incluse le malattie reumatiche. RheumaBuddy è stata sviluppata grazie alla collaborazione tra l'associazione danese dei giovani pazienti affetti da malattie reumatiche (FNUG) e Daman un'azienda danese leader nel campo della tecnologia digitale applicata alla salute. RheumaBuddy è stata sviluppata per persone di età tra i 18 e i 35 anni affette da artriti croniche e integra le funzioni di un diario per monitorare le caratteristiche principali della malattia (es. dolore, rigidità, fatigue) e un forum per interagire con altri utenti e fornire aiuto reciproco. Lo scopo di questo studio è stato sviluppare la versione italiana di RheumaBuddy per renderla disponibile gratuitamente ai giovani pazienti italiani affetti da malattie reumatiche.

Materiali e Metodi. La commissione per i giovani reumatologi della Società Italiana di Reumatologia (SIRyoung) ha tradotto il contenuto della app dall'inglese all'italiano adattando ove necessario a causa di incompatibilità fra le 2 lingue.

Risultati. La versione italiana di RheumaBuddy è stata lanciata in occasione della giornata mondiale del malato reumatico 2017. La app è stata presentata mediate comunicato stampa della Società Italiana di Reumatologia, mediante una trasmissione radiofonica nazionale e sulle piattaforme sociali della Società Italiana di Reumatologia e di SIRyoung. Ad oggi la app è stata scaricata da 1182 utenti di cui 822 la usano regolarmente. Le opinioni raccolte finora hanno confermato l'utilità della app e hanno evidenziato alcuni punti critici su cui intervenire per renderla quanto più possibile adatta alla popolazione italiana. La raccolta di opinioni e suggerimenti da parte degli utenti è ancora in corso

Conclusioni. Abbiamo sviluppato la versione italiana di RheumaBuddy che al momento è usata da un notevole numero di pazienti con un feedback positivo relativamente alla sua utilità. Ulteriori studi qualitivi volti a comprendere l'impatto dell'uso dell'app sulla gestione della malattia e sul rapporto medico-paziente sono attualmente in corso.

Keywords: *Tecnologia digitale, Rapporto medico-paziente, Paziente esperto.*

PREVALENZA DELLA TENOSINOVITE SUBCLINICA ECOGRAFICA CORRELATA AL TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON AR IN REMISSIONE CLINICA

F. RUMI[1], A. ZANETTI[1], S. PARISI[2], A. BATTICCIOTTO[3], E. BELLIS[4], M. CANZONI[5], O. DE LUCIA[6], I. FARINA[7], C. VENDITTI[8], L. IDOLAZZI[9], G. CARRARA[1], C.A. SCIRÈ[1], A. IAGNOCCO[2], G. FILIPPOU[7]

[1]Società italiana di Reumatologia, Milano; [2]Città della Salute, Torino; [3]Ospedale Sacco, Milano; [4]Ospedale Mauriziano, Torino; [5]Ospedale Sant'Andrea, Roma; [6]Istituto Gaetano Pini, Milano; [7]Università di Ferrara; [8]A.O. Benevento, Benevento; [9]Università di Verona

Scopo del lavoro. Lo scopo di questo studio ancillare è stato di valutare se i pazienti in terapia combinata DMARDs e biologico presentino minore coinvolgimento articolare e/o tendineo all'esame ecografico rispetto ai pazienti in terapia con solo DMARDs o solo biologico in monoterapia.

Materiali e Metodi. STARTER è uno studio multicentrico promosso dalla SIR che coinvolge 24 centri reumatologici italiani reclutati tra Ottobre 2013 e Giugno 2014. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con AR in remissione clinica; all'ingresso nello studio (T0), a 6 (T1) e a 12 (T2) mesi ogni paziente è stato sottoposto a valutazione clinica (eseguita da reumatologi in cieco rispetto ai

Tabella I - Caratteristiche demografiche e di Terapia al basale dei 3 sottogruppi di pazienti.

Variabile	Statistiche	Biologici	Dmards	Biologici_dmards	p_value_test
Sesso	n(%) (Femmine)	34 (70.83 %)	105 (69.08 %)	47 (83.93 %)	0.098
Età	media(±SD)	54.4 (± 13.41)	57.59 (± 13.6)	55.36 (± 11.79)	0.206
	mediana(IQR)	53 (46 - 64)	58.5 (49.8 - 67.2)	56 (48.5 - 64.2)	
Occupazione	n(%) (Lavoro manuale)	15 (31.25 %)	46 (30.26 %)	15 (26.79 %)	0.83
	n(%) (Lavoro non manuale)	13 (27.08 %)	46 (30.26 %)	21 (37.5 %)	
	n(%) (Non lavora)	20 (41.67 %)	60 (39.47 %)	20 (35.71 %)	
BMI	media(±SD)	24.6 (± 3.64)	24.67 (± 4.3)	24.7 (± 4.1)	0.943
	mediana(IQR)	23.95 (22 - 26.7)	24.28 (21.6 - 27)	24.66 (21.4 - 27.2)	
Fumo	n(%) (Ex fumatore)	11 (22.92 %)	38 (25 %)	13 (23.21 %)	0.603
	n(%) (Fumatore)	13 (27.08 %)	25 (16.45 %)	11 (19.64 %)	
	n(%) (Mai fumato)	24 (50 %)	89 (58.55 %)	32 (57.14 %)	
Durata della malattia	media(±SD)	15.43 (± 10.08)	6.9 (± 6.17)	10.83 (± 7.73)	<0.001
	mediana(IQR)	12.6 (8.9 - 18.5)	4.92 (2.3 - 9.2)	8.06 (5.7 - 14.6)	
Durata della remissione	media(±SD)	24 (± 20.97)	18.21 (± 18.45)	18.39 (± 14.16)	0.106
	mediana(IQR)	17 (10 - 30)	12 (6 - 24)	14 (9.8 - 24)	
Manifestazioni extra articolari	n(%)	18 (37.5 %)	34 (22.37 %)	17 (30.36 %)	0.097
Fibromialgia	n(%)	2 (4.17 %)	4 (2.63 %)	1 (1.79 %)	0.754
Artrosi	n(%)	9 (18.75 %)	36 (23.68 %)	12 (21.43 %)	0.763
Artropatia	n(%)	0 (0 %)	1 (0.66 %)	0 (0 %)	0.709
Steroidi	n(%)	21 (43.75 %)	74 (48.68 %)	21 (37.5 %)	0.346
Terapia infiltrativa	n(%)	0 (0 %)	4 (2.63 %)	1 (1.79 %)	0.514
FANS	n(%) (Non assume)	21 (43.75 %)	75 (49.34 %)	26 (46.43 %)	0.606
	n(%) (Terapia al bisogno)	26 (54.17 %)	76 (50 %)	28 (50 %)	
	n(%) (In corso a pieno dosaggio)	1 (2.08 %)	1 (0.66 %)	2 (3.57 %)	
Fattore reumatoide	n(%) (Negativo)	13 (27.08 %)	63 (41.45 %)	18 (32.14 %)	0.401
	n(%) (Negativo ma positivo in passato)	5 (10.42 %)	14 (9.21 %)	5 (8.93 %)	
	n(%) (Positivo)	30 (62.5 %)	75 (49.34 %)	33 (58.93 %)	
Ab-AntiCCP	n(%) (Negativo)	13 (27.08 %)	67 (44.37 %)	17 (30.36 %)	0.001
	n(%) (Negativo ma positivo in passato)	10 (20.83 %)	4 (2.65 %)	3 (5.36 %)	
	n(%) (Positivo)	25 (52.08 %)	80 (52.98 %)	36 (64.29 %)	
AR erosiva	n(%)	33 (68.75 %)	60 (39.47 %)	42 (75 %)	<0.001

Variabile	Statistiche	Biologici	Dmards	Biologici_dmards	p_value_test
VES	media(±SD)	11.81 (± 9.95)	12.82 (± 8.94)	13.18 (± 12.39)	0.484
	mediana(IQR)	9 (5 - 15.2)	12 (6 - 17)	8 (4.8 - 18)	
PCR	n(%)	5 (10.42 %)	17 (11.18 %)	5 (8.93 %)	0.895
Questionario flare	media(±SD)	12.98 (± 19.5)	7.5 (± 12.93)	6.82 (± 11.43)	0.328
	mediana(IQR)	4 (0 - 17.8)	2 (0 - 10)	1 (0 – 7.2)	
Questionario HAQ	media(±SD)	0.35 (± 0.44)	0.17 (± 0.26)	0.22 (± 0.33)	0.034
	mediana(IQR)	0.25 (0 - 0.6)	0 (0 - 0.2)	0.06 (0 - 0.2)	
Articolazioni dolenti	media(±SD)	0.65 (± 1.39)	0.43 (± 0.87)	0.25 (± 0.69)	0.274
	mediana(IQR)	0 (0 - 1)	0 (0 – 0.2)	0 (0 - 0)	
Articolazioni tumefatte	media(±SD)	0.48 (± 1.73)	0.36 (± 0.75)	0.07 (± 0.26)	0.019
	mediana(IQR)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	
DAS28	media(±SD)	1.97 (± 0.71)	2.07 (± 0.66)	1.86 (± 0.7)	0.093
	mediana(IQR)	2.03 (1.6 - 2.4)	2.16 (1.7 - 2.6)	1.92 (1.3 - 2.3)	
Rigidità mattutina	media(±SD)	7.12 (± 11.77)	5.62 (± 13.29)	7.66 (± 15.58)	0.458
	mediana(IQR)	0 (0 - 10)	0 (0 - 5)	0 (0 - 10)	
CDAI	media(±SD)	3 (± 3.3)	2.07 (± 2.14)	1.6 (± 1.84)	0.07
	mediana(IQR)	2 (0.4 - 4.2)	1.35 (0.3 - 3.3)	1 (0 - 2.2)	
SDAI	media(±SD)	3.2 (± 3.35)	2.24 (± 2.14)	1.94 (± 1.89)	0.185
	mediana(IQR)	2.11 (0.6 - 4.2)	1.52 (0.5 - 3.5)	1.46 (0.6 - 2.45)	

Tabella II - Caratteristiche ecografiche al basale dei 3 sottogruppi di pazienti.

Variabile	Statistiche	Biologici	Dmards	Biologici_dmards	p_value_test
Tenosinovite GS	n(%)	23 (47.92 %)	86 (56.58 %)	30 (53.57 %)	0.572
	media(±SD)	2.042 (± 3.02)	1.868 (± 2.91)	1.786 (± 2.92)	0.953
	mediana(IQR)	0 (0 - 3)	1 (0 - 2.3)	1 (0 - 3)	
Tenosinovite PD	n(%)	7 (14.58 %)	34 (22.37 %)	10 (17.86 %)	0.454
	media(±SD)	0.438 (± 1.27)	0.711 (± 1.83)	0.357 (± 0.88)	0.443
	mediana(IQR)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	
Sinovite GS	n(%)	33 (68.75 %)	115 (75.66 %)	41 (73.21 %)	0.633
	media(±SD)	4.542 (± 6.2)	4.086 (± 5.13)	3.482 (± 4.79)	0.637
	mediana(IQR)	2 (0 - 5)	2 (1 - 6)	2 (0 - 4)	
Sinovite PD	n(%)	19 (39.58 %)	75 (49.34 %)	18 (32.14 %)	0.069
	media(±SD)	1.938 (± 3.36)	1.947 (± 3.5)	0.929 (± 1.61)	0.089
	mediana(IQR)	0 (0 - 2.3)	0 (0 - 3)	0 (0 - 1.3)	
Tenosinovite generale	n(%)	23 (47.92 %)	88 (57.89 %)	32 (57.14 %)	0.467
	media(±SD)	2.479 (± 3.64)	2.579 (± 4.12)	2.143 (± 3.17)	0.895
	mediana(IQR)	0 (0 - 3.3)	1 (0 - 3)	1 (0 - 3)	
Sinovite generale	n(%)	33 (68.75 %)	119 (78.29 %)	42 (75 %)	0.4
	media(±SD)	6.479 (± 8.94)	6.033 (± 7.58)	4.411 (± 5.56)	0.347
	mediana(IQR)	2.5 (0 - 8.8)	3.5 (1 - 9)	2.5 (0.8 - 7)	

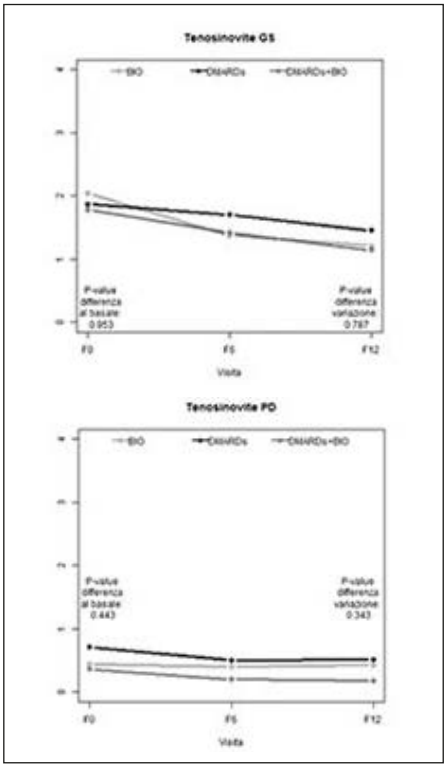


Figure 1

dati ecografici) ed ecografica utilizzando uno score semiquantitativo 0-3 in scala di grigi (GS) e in power Doppler (PD) per la valutazione della tenosinovite dei tendini flessori ed estensori delle dita delle mani e dei polsi e sinovite di mani e polsi. Per ogni paziente è stato calcolato uno score finale di GS-tenosinovite e PD-tenosinovite, GS-sinovite e PD-sinovite. La remissione ecografica è stata definita come score =0. I pazienti sono stati categorizzati in 3 sottogruppi in base alla terapia di fondo in atto al momento di ingresso nello studio: pazienti con biologico in monoterapia (BIO), pazienti con DMARD in monoterapia (DMARDs), pazienti in terapia di combinazione (DMARDs+BIO).

Risultati. Sono stati inclusi 257 pazienti: 48 pz in gruppo BIO (19.07%, F34/M14), 152 pz in gruppo DMARDs (59.14%-F105/M47), 56 pz in gruppo DMARDs+BIO (21.79%-F47/M9). Le caratteristiche demografiche e cliniche al basale sono presentate in tabella I. Al basale il 56.03% (144/257) dei pazienti mostrava tenosinovite, il 47.92% (23/49) BIO, il 56.58% (86/152) DMARDs, il 53.57% (30/56) DMARDs+BIO (Tab. II). L'evolutività della tenosinovite al basale (GS e PD) a 6 e 12 mesi, suddivisa nei tre sottogruppi analizzati non ha riportato variazioni statisticamente significative (Fig. A).

Conclusioni. La prevalenza della tenosinovite subclinica è rilevante nella sottopopolazione di pazienti con AR in remissione clinica. L'analisi in sottogruppi sulla base della terapia eseguita, ha mostrato un trend ad una più bassa prevalenza di manifestazioni infiammatorie a carico dei tendini delle mani e dei polsi in favore dei pazienti in terapia combinata (DMARDs+BIO) rispetto ai pazienti in monoterapia con biologico o DMARDs. L'evoluzione è risultata simile nei 3 gruppi. Questi risultati supportano la rilevanza di raggiungere la remissione di sinovite e tenosinovite come target di trattamento.

Keywords: *Ecografia, DMARDs, Biologici.*

LA MALATTIA DI PAGET STA CAMBIANDO? ANALISI RETROSPETTIVA SU UN CAMPIONE DI 368 PAZIENTI

C. CROTTI, N. UGHI, A. BECCIOLINI, F. ZUCCHI, L. SINIGAGLIA, M. VARENNA

Dipartimento di Reumatologia. Istituto Gaetano Pini, Milano

Scopo del lavoro. Studi su casistiche extraeuropee sembrano dimostrare una tendenza secolare alla riduzione di prevalenza della malattia di Paget (MP) e della gravità in termini di numero di segmenti scheletrici coinvolti. Lo scopo del nostro studio è stato di confrontare i dati clinici e demografici della popolazione affetta da MP nell'ultimo decennio, rispetto alla casistica raccolta nella precedente decade.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati dei soggetti affetti da MP afferenti per la prima volta ad un Centro Reumatologico di terzo livello, inclusi in un registro locale tra Gennaio 2000 e Maggio 2018. Sono state raccolte le caratteristiche cliniche, demografiche, i dati bioumorali e la modalità diagnostiche (clinica od occasionale, ovvero su dati laboratoristici/strumentali eseguiti per la diagnosi o il monitoraggio di patologie diverse). I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi a seconda dell'anno di inserimento nel registro (gruppo 1 prima e gruppo 2 dopo il Luglio 2007). I confronti tra gruppi sono stati valutati tramite analisi della varianza (ANOVA) e test Chi quadro; un modello di regressione logistica è stato usato per analizzare l'associazione tra diagnosi e le variabili d'interesse.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 368 pazienti (57,6% maschi (M), età media alla diagnosi [±deviazione standard, DS] 62,0±12,4 anni. Per 161 (43,8%) la diagnosi era stata occasionale, 200 pazienti (54,3%) erano sintomatici all'esordio; il numero medio dei siti scheletrici coinvolti era 2,59±3,9 sedi per paziente; in 182 pazienti (49,5%) la malattia era monostotica; il valore medio di fosfatasi alcalina (ALP) era 198,5±167,5 UI/L. Nel gruppo 1 sono stati inclusi 217 pazienti (56,2% M, età media alla diagnosi 61,0±11,6 anni, 6,5% con familiarità per MP; 45,6% diagnosi occasionali, 51,2% sintomatici all'esordio, 43,3% casi di malattia monostotica, con una media di 2,5±0,5 sedi per paziente). Nel gruppo 2 sono stati inclusi 151 pazienti (59,6% M, età media alla diagnosi 64,34±11,1 anni; 7,3% con familiarità per MP, 41,1% diagnosi occasionali, 62,9% sintomatici all'esordio; 58,3% casi di malattia monostotica; con media di 2,1±2,2 siti coinvolti per paziente). Il numero dei pazienti con MP poliostotica era significativamente superiore nel gruppo 1 vs gruppo 2 (p=0,007) e la probabilità di avere malattia poliostotica nel gruppo 1 era superiore al gruppo 2 [OR 1,82 (IC 1,2-2,8), p<0,005]. I livelli medi di ALP erano significativamente più elevati nel gruppo 1 rispetto al gruppo 2 (218,9±11,7 vs 162,7±14,2; p=0,003). Non sono state riscontrate differenze circa la modalità di diagnosi, il sesso, l'età alla diagnosi e la familiarità per malattia.

Conclusioni. I dati della nostra casistica confermano che negli ultimi 10 anni si è assistito ad una riduzione della gravità della MP, espressa sia attraverso l'estensione di malattia, che attraverso il marker metabolico più attendibile di attività di malattia ovvero la ALP.

Keywords: *Malattia di Paget, Estensione di malattia, Gravità di malattia.*

VALUTAZIONE DELL'ACCURATEZZA DELLA TECNOLOGIA REMS IN UNO STUDIO CLINICO MULTICENTRICO NAZIONALE

O. VIAPIANA[1], G. ARIOLI*[2], G. BIANCHI*[3], M.L. BRANDI*[4], C. CAFFARELLI*[5], L. CAVALLI*[4], M.M. CERINIC*[6], L. CIANFEROTTI*[4], F. CONVERSANO*[7], M. DI PAOLA*[7], D. GATTI*[1], G. GIRASOLE*[3], A. GIUSTI*[3], S. GONNELLI*[5], M. MANFREDINI*[2], M. MURATORE*[8], R. NUTI*[5], P. PISANI*[7], E. QUARTA*[8], M. ROSSINI[1]

[1]U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; [2]Dipartimento di Neuroscienze e Riabilitazione, Ospedale Carlo Poma, ASST-Mantova; [3]Azienda Sanitaria Genovese, Dipartimento Apparato Locomotore U.O. Reumatologia, Ospedale La Colletta, Arenzano, Genova; [4]S.O.D. Malattie del Metabolismo Minerale ed Osseo CTO, A.O.U. Careggi, Firenze; [5]Policlinico Le Scotte, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, A.O.U., Siena; [6]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, A.O.U.C. Università di Firenze e S.O.D. Reumatologia, Firenze; [7]Consiglio Nazionale Delle Ricerche-Istituto di Fisiologia Clinica, CNR-IFC, Lecce; [8]ASL Lecce, S.O. A. Galateo, U.O. di Reumatologia, San Cesario di Lecce

**"Equal contributors" in ordine alfabetico*

Scopo. Valutare l'accuratezza diagnostica della tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) nella valutazione dello stato osseo sul sito lombare in comparazione con la tecnica DXA (Dual X-ray Absiorpsiometry).

Materiali e Metodi. È stato realizzato uno studio clinico multicentrico che include 7 centri clinici distribuiti sul territorio nazionale e che ha permesso di arruolare un campione di 1610 pazienti donne in menopausa con età compresa tra 51 e 70 anni. Su ciascuna paziente arruolata è stato condotto sia un esame densitometrico DXA sia una scansione ecografica con tecnologia REMS sul sito lombare; gli eventuali casi in cui fossero presenti errori DXA o REMS non sono stati inclusi nell'analisi. L'accuratezza diagnostica di REMS è stata confermata mediante la valutazione della sua capacità di identificare i pazienti osteoporotici discriminandoli dai sani e valutando, parallelamente, la concordanza tra le diagnosi identificate con le due tecniche quantificandone anche l'errore intercorso tra le due misure.

Risultati. Dai dati ottenuti si riscontra la capacità della tecnologia REMS di discriminare i pazienti malati da quelli sani evidenziata dagli elevati valori di sensibilità e specificità (92.9% e 95.8%, rispettivamente) ottenuti. È stato rilevato un accordo diagnostico (classificazione pazienti sani, osteopenici, osteoporotici) fra le misure prodotte da DXA e REMS sul sito lombare del 92%; insieme ad un errore residuo molto basso (RMSE=0.039 g/cm^2) tra le 2 misure diagnostiche effettuate. In aggiunta, l'accuratezza della tecnologia REMS è stata confermata anche dalla minima differenza riscontrata tra le misure di BMD ottenute con le due tecniche densitometriche, pari a 0.003±0.078 (Bland-Altman; Bias ±2SD).

Conclusioni. Lo studio multicentrico condotto ha permesso di confermare la capacità della tecnologia REMS di identificare i pazienti osteoporotici e di rappresentare un accurato approccio diagnostico non-ionizzante per la rilevazione dell'osteoporosi a livello lombare.

BIBLIOGRAFIA

1. Conversano, et al. UMB, 2015.

Keywords: *Osteoporosi, Colonna vertebrale, Densitometria REMS.*

COMUNICAZIONI ORALI
VASCULITI SISTEMICHE (2)

Moderatore: E. Bartoloni Bocci (Perugia), *M. Benucci* (Firenze)

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS E WORKABILITY: VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA MALATTIA SULLA VITA LAVORATIVA IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA ITALIANA, COME MISURA DI OUTCOME

M. Bond, L. Quartuccio, S. Zandonella, E. Cavallaro, S. De Vita
Udine

FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA POLIMIALGIA REUMATICA TRATTATI CON METOTREXATO

S. Zandonella Callegher, A. Sonaglia, M. Bond, E. Cavallaro, L. Quartuccio, S. De Vita
Udine

DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA

D. Birra, L. Santoro, S.L. Bosello, A. Nesci, G. Peluso, E. Gremese, A. Santoliquido, A. Zoli
Roma

CLINICAL AND SEROLOGICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS TREATED WITH TOCILIZUMAB OR ABATACEPT AS STEROID-SPARING AGENTS

D. Rossi, S. Sciascia, D. Roccatello
Torino

CYCLOPHOSPHAMIDE-SPARING ROLE OF AN INTENSIFIED B-CELL DEPLETION PROTOCOL IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: A CASE-CONTROL STUDY

D. Roccatello, D. Rossi, S. Sciascia
Torino

1996 FIVE FACTOR SCORE VS 2009 REVISED FIVE FACTOR SCORE PROGNOSTIC VALUE IN A MULTICENTRIC COHORT OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (EGPA) PATIENTS

M. Felicetti[1], R. Padoan[1], S. Monti[2], A. Berti[3], M. Bond[4], P. Delvino[2], R. Bortolotti[3], G. Paolazzi[3], L. Quartuccio[4], S. De Vita[4], R. Caporali[2], F. Schiavon[1]
Padova[1], Pavia[2], Trento[3], Udine[4]

ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS E WORKABILITY: VALUTAZIONE DELL'IMPATTO DELLA MALATTIA SULLA VITA LAVORATIVA IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA ITALIANA, COME MISURA DI OUTCOME

M. BOND, L. QUARTUCCIO, S. ZANDONELLA, E. CAVALLARO, S. DE VITA

Ospedale Universitario S. Maria della Misericordia, Udine

Scopo del lavoro. Valutare l'impatto della malattia sulla work ability (WA) nei pazienti affetti da vasculite ANCA-relata (AAV) mediante la somministrazione del questionario WPAI:GH.
End-point primario: Individuare un'eventuale correlazione tra BVAS e WPAI alla diagnosi e nel corso della storia della malattia, e tra VDI e WPAI all'ultimo follow-up e nel corso della storia della malattia.
End point secondario: valutare se la work ability dipenda da sesso, età alla diagnosi e diagnosi, specificità degli ANCA, impegno d'organo all'esordio e punteggio al revised Five Factor Score (rFFS).
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi 42 pazienti adulti, affetti da Granulomatosi con poliangioite (GPA), Micropoliarterite (MPA) e Granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), seguiti presso il nostro Centro tra il 2007 e il 2017, per i quali fosse presente la valutazione del WPAI:GH al momento della diagnosi e all'ultimo follow-up.
Analisi statistica. End point primario: sono stati utilizzati il test di Spearman, ($p<0.05$) e il test di Wilcoxon. End point secondario: sono stati utilizzati il test di Mann-Whitney ($p<0.05$) e il test di Pearson.
Risultati. Le caratteristiche dei pazienti (età media all'esordio di 48,1+11,5 anni) sono riportate in Tabella I.

1) Non è emersa alcuna correlazione statisticamente significativa tra il BVAS all'esordio e le singole percentuali di disabilità, né tra i rispettivi delta ($p>0.05$); inoltre non è emersa correlazione nemmeno tra VDI all'ultimo follow-up e le singole percentuali di disabilità, né tra i rispettivi delta ($p>0.05$).
2) Non è emersa nessuna correlazione statisticamente significativa tra le percentuali di impairment del WPAI e i singoli parametri valutati ($p>0.05$): sesso, diagnosi (GPA, MPA, EGPA),

Tabella 1

Caratteristiche dei pazienti	N (%)
Femmine	22 (52.4%)
Età (anni in media ± deviazione standard)	48±11.5
GPA	21(50%)
EGPA	16(38.1%)
MPA	5(11.9%)
PR3 +	13(30.9%)
MPO +	10(23.8%)
BVAS all'esordio (media ± deviazione standard)	11,3 ± 5,3
Impegno renale all'esordio	7(16.7%)
Impegno ORL all'esordio	24(57,1%)

età di esordio, specificità PR3 o MPO, tipo di impegno d'organo (sintomi costituzionali, impegno ORL, oculare, polmonare, renale, gastro-intestinale, cardiaco, neurologico o cutaneo) e rFFS. Dall'esordio di malattia all'ultimo follow-up disponibile, abbiamo documentato una riduzione significativa del BVAS ($p<0.0001$), e di tutte le 4 singole percentuali di impairment del WPAI:GH ($p=0.001$; $p=0.001$; $p=0.003$; $p<0.0001$, rispettivamente); tuttavia, nonostante questa analoga tendenza al miglioramento dei singoli parametri, non è emersa una correlazione tra nessuno di essi.

Conclusioni. La valutazione dell'impairment lavorativo nei pazienti affetti da AAV necessita dell'utilizzo di questionari dedicati vista la non predittività dei comuni indici clinimetrici utilizzati (BVAS, VDI, rFFS). Non abbiamo evidenziato alcuna correlazione statisticamente significativa tra il sesso, l'età all'esordio, il tipo di vasculite, la specificità degli ANCA, il tipo di impegno d'organo né con la work disability né con le attività generali della vita quotidiana pur in presenza di un'analoga tendenza al miglioramento dei singoli parametri nel corso della malattia. L'impairment lavorativo sembra quindi influenzato da altri fattori meritevoli di ulteriore studio.

Keywords: *ANCA, Vasculiti, Workability.*

FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA POLIMIALGIA REUMATICA TRATTATI CON METOTREXATO

S. ZANDONELLA CALLEGHER, A. SONAGLIA, M. BOND, E. CAVALLARO, L. QUARTUCCIO, S. DE VITA

ASUIUD, Udine

Scopo del lavoro. La polimialgia reumatica (PMR) è una malattia infiammatoria relativamente frequente nei soggetti oltre i 50 anni. Il trattamento convenzionale si basa sull'uso di steroide (GC), ma un numero non trascurabile di pazienti presenta una risposta inadeguata, recidive al decalage, steroido-dipendenza, effetti collaterali e/o comorbidità che ne limitano l'uso. L'impiego del Methotrexate (MTX) è tuttora controverso, le linee guida EULAR/ACR ne suggeriscono l'utilizzo in alcuni sottogruppi di pazienti. Lo scopo del presente studio è di valutare l'efficacia del trattamento con MTX in una coorte monocentrica di pazienti in un follow-up a lungo termine.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo raccogliendo i dati clinici, al basale e nel corso del follow-up, relativi a 78 pazienti affetti da PMR trattati con steroide (6-metilprednisolone) in associazione a MTX, seguiti presso la Reumatologia dell'Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine. Il MTX era stato prescritto per la presenza di quelle condizioni, sopraelencate, che limitano l'uso dei GC.

Risultati. l'età media alla diagnosi era 69.8±7.3 anni, la durata media del follow-up era 6.4±3.2 anni, 62/78 (79.5%) pazienti erano donne. Il 100% dei pazienti presentava un follow-up dopo avvio del MTX di 24 mesi, il 62% di 60 mesi. Al basale 12/78 (15.4%) pazienti presentavano artrite, 16/78 (20.5%) sintomi costituzionali, 68/78 (87.2%) e 75/78 (96.2%) incremento rispettivamente di VES e PCR. La dose mediana iniziale, in equivalenti prednisonici (PN), era 15 mg/die (range 0-50), il MTX è stato avviato dopo un tempo mediano di 2 (0-72) mesi alla dose mediana iniziale di 10 mg/settimana (5-20).

All'ultimo follow-up 67/78 (85.9%) pazienti erano in remissione. 63/78 (80.8%) pazienti avevano sospeso il GC dopo un tempo medio di 2±2.2 anni, 15/78 (19.2%) pazienti erano in trattamento con PN alla dose mediana di 4 mg/die (1-5). La dose cumulativa mediana di PN era 1.7 g (0.2-25). All'ultimo follow-up 40/78 (51.3%) pazienti assumevano MTX alla dose mediana di 8.75 mg/settimana (5-20), 38/78 (48.7%) lo avevano sospeso dopo un tempo medio di 1.6±3 anni. Durante il follow-up hanno presentato recidive, responsive a breve ciclo steroideo, 53/78 (67.9%) pazienti. 22/78 (28.2%) pazienti hanno presentato effetti avversi relati alla terapia steroidea (diabete mellito 2 casi, ipertensione arteriosa 10 casi, cataratta 5 casi, fratture osteoporotiche 6 casi). 23/78 (29.5%) pazienti hanno riportato effetti collaterali da MTX, nessun evento severo.

Conclusioni. Rispetto a dati presenti in letteratura nella nostra casistica l'utilizzo del MTX ha consentito di ottenere un buon controllo di malattia, con recidive solo fugaci e responsive a breve ciclo steroideo, impiegando dosi cumulative di steroide inferiori. Restano ancora da definire i sottogruppi di pazienti che più possano beneficiare della terapia con MTX e la posologia adeguata di tale farmaco.

Keywords: *Polimialgia reumatica, Terapia, Methotrexate.*

DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN PAZIENTI CON POLIMIALGIA REUMATICA

D. BIRRA[1], L. SANTORO[2], S.L. BOSELLO[1], A. NESCI[2], G. PELUSO[1], E. GREMESE[1], A. SANTOLIQUIDO[2], A. ZOLI[1]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Dipartimento di Medicina Interna, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. La Polimialgia reumatica (PMR) è una patologia infiammatoria caratterizzata da una rapida risposta allo steroide. Anche l'aterosclerosi presenta una componente infiammatoria e numerose patologie autoimmuni hanno dimostrato aterosclerosi accelerata. Elemento precoce della placca aterosclerotica è la disfunzione endoteliale: scopo dello studio è la valutazione della funzione endoteliale nei pazienti con PMR e in una coorte di pazienti di controllo e il suo cambiamento in relazione alla risposta clinica e terapeutica.

Materiali e Metodi. Sono stati selezionati 16 pazienti con diagnosi di PMR secondo i criteri ACR/EULAR del 2012 naïve al trattamento con steroide. La valutazione della funzione endoteliale è stata eseguita a livello dell'arteria brachiale, in una stanza a temperatura controllata, dopo 15 minuti di riposo; il diametro dell'arteria brachiale e il flusso basale sono stati misurati al basale e dopo posizionamento di bracciale da sfigmomanometro per 5 minuti. Il flusso è stato misurato 15 secondi dopo lo aver rimosso il bracciale, per ottenere il parametro della Dilatazione Flusso Mediata (FMD). I pazienti sono stati valutati ogni 3 mesi per un follow-up di 12 mesi.

Risultati. 16 pazienti con diagnosi di PMR (età 73.9±5.8 anni,7 donne), sono stati messi a confronto con una popolazione di controllo di 16 soggetti sani (70.8±8.1, p=ns), appaiati per età, sesso e comorbidità. Al basale i pazienti con PMR avevano valori più elevati di VES (61.1±28.0 vs 19.3±16.0 mm/h, p<0.001) e PCR (35.6±28.1 mg/l vs 2.4±0.4 mg/l) rispetto ai controlli. Non vi erano differenze tra i due gruppi per incidenza di ipertensione, dislipidemia, diabete ed esposizione a fumo di sigaretta.

Al basale i valori di FMD nei pazienti con PMR erano nettamente più bassi rispetto ai soggetti sani (6.6±3.4 vs 10.7±2.3, p <0.001). Dopo sei mesi di terapia steroidea la differenza tra i due gruppi rimaneva ancora statisticamente significativa (6.1±2.7 vs 10.7±2.3 p=0.001), mentre solo al dodicesimo mese i due gruppi raggiungevano valori comparabili di FMD (8.7±3.6 vs 10.7±2.3, p=0.067).

I valori di FMD hanno dimostrato una correlazione inversa con i livelli di VES (R=-0.42 p=0.019) e PCR (R=-0.56 p=0.001) al basale, mentre non vi era correlazione tra FMD e indici di flogosi al nel follow-up. Non si sono osservate correlazioni con i dosaggi di steroide e con la possibilità di raggiungere la remissione e i valori di FMD al basale.

Conclusioni. La disfunzione endoteliale nei pazienti con PMR è presente precocemente durante il corso della malattia e correla con i valori di indici di flogosi. Pertanto, la polimialgia reumatica, come altre malattie reumatologiche e forse anche di più per la sua componente infiammatoria è caratterizzata da disfunzione endoteliale; contrariamente a quanto accade in altre patologie come AR, la disfunzione tende ad essere più persistente, a dimostrazione di come la terapia steroidea non risolva tutti gli elementi della biologia della malattia e di come ulteriori sforzi debbano essere condotti nel controllo della malattia, al fine di prevenire eventi cardiovascolari.

Keywords: *Polimialgia reumatica, Disfunzione endoteliale, Rischio cardiovascolare.*

CLINICAL AND SEROLOGICAL OUTCOMES OF PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS TREATED WITH TOCILIZUMAB OR ABATACEPT AS STEROID-SPARING AGENTS

D. ROSSI, S. SCIASCIA, D. ROCCATELLO

CMID, Torino

Two biological therapies [tocilizumab (TCZ) and abatacept (ABA)] have been proven to be effective in the management of Giant cell arteritis (GCA) in randomized controlled trials.

Objective. We aimed to investigate the steroid-sparing effect of biological therapies, namely tocilizumab and abatacept, in a cohort of GCA patients when compared to standard GCs treatment.

Methods. We retrospectively collected data from GCA patients who were treated with TCZ, both intravenous (IV) and subcutaneous (SC), and/or ABA SC (8 mg/kg/month, 126 mg/week, and 125 mg/week respectively). These therapies were prescribed as first line agents or as second line when patients were refractory/intolerant/contraindicated to standard immunosuppressive therapies.Complete response to the treatment was define as a clinical and serological remission after 12 months of therapy; partial response was defined clinical or serological remission after 12 months of therapy.

Results. This retrospective study included 33 GCA patients [mean age 74 (range 85-57), fema-

Table 1

	Total number of patients (33)	%
Demographic characteristics		
Female/Male	21/12	
Age (years) (mean, SD)	73.6 ±8.7	
Clinical characteristics at the onset of GCA		
Fever (n)	12	36.4
Fatigue (n)	18	54.5
Headache (n)	28	84.8
Scalp tenderness (n)	8	24.2
Jaw claudication (n)	15	45.4
Vision loss (n)	16	48.5
PMR (n)	11	33.3
Diagnosis		
Biopsy proven	27/32	84.4
PET positivity	12/29	41.4
Eco-color-doppler positivity	30/31	97
GC therapy		
Previous methylprednisolone pulses (n)	7	21.2
Oral prednisone (n)	33	100
Dose of oral prednisone (mg/day) (mean, SD)	49.7 ±15.1	
Previous immunosuppressive therapies		
Methotrexate (n)	11	33.3
Mean dose (mg/week) (mean, SD)	15.6 ±1.7	
Mycophenolate (n)	6	18.1
Mean dose (g/day) (mean, SD)	2.2 ±0.4	

les 63%, mean follow-up from GCA diagnosis 44.4±33.5 months). Table I resumes the characteristics of the GCA patients included in the study. Twenty-eight patients out of 33 (85%) received one biologic agent (9 with TCZ IV, 11 with TCZ SC, and 18 with ABA). Five patients (15%) needed a therapeutic switch (one patient from TCZ to ABA, and 4 patients from ABA to TCZ). Among the TCZ IV group, all patients experienced a response (57% complete response and 43% partial response). Among the TCZ SC group, XX experienced a response, (67% complete responders, and 16% partial response. Among the ABA group, 36% and 50% of patients achieved a complete response and a partial response respectively. After 12 months of therapy, 100% of patients in TCZ groups, both IV and SC, and 64.2% of ABA group were treated with low doses of oral prednisone (<7.5 mg/day) as maintenance. We noticed a significant reduction of inflammatory parameters [C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate (ESR)] after 12 months of therapy with TCZ [TCZ IV group: mean baseline PCR (mg/dl) 1.9±2.3, mean PCR after 12 months of therapy 0,3±0.2; mean baseline ESR (mm/h) 58.1±25.6, mean ESR after 12 months 9.5±4.2; TCZ SC group: mean baseline PCR 4.5±3.8, mean PCR after 12 months 0.2±0.2; mean baseline ESR 51.9±27, mean ESR after 12 months 6.5±6]. When compared to standard GCs regimen (1), in patients treated with TCZ, we estimated a median steroid-sparing effect quantifiable in 30 mg/daily in the first month and an overall steroid-sparing effect o 15mg/daily when assessed in 12 months.

Conclusion. This retrospective study confirms the efficacy of biological therapies in the management of CGA. Besides, in our experience TCZ allowed a significant reduction of GCs use, especially in the first month of therapy, when compared to standard GCs-based regimens.

Keywords: *Arterite a cellule giganti, Anti-IL 6, Terapie biotecnologiche.*

CYCLOPHOSPHAMIDE-SPARING ROLE OF AN INTENSIFIED B-CELL DEPLETION PROTOCOL IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS: A CASE-CONTROL STUDY

D. ROCCATELLO, D. ROSSI, S. SCIASCIA

CMID, Torino

Background. The management of ANCA-associated-vasculitis (AAV) requires the use of immunosuppressive drugs with potential toxicity. Recently, two trials demonstrated the efficacy of Rituximab (RTX) for the therapy of AAV.
Objective of the Study. This case-control study aims to evaluate the immunosuppressive-sparing effect of a RTX-based protocol compared to the standard CYC treatment.
Methods. 26 patients with AAV and extracapillary glomerulonephritis were prospectively enrolled. Thirteen patients received an intensified protocol of B-cell depletion therapy (IBCDT) consisting of 4 weekly infusions of 375 mg/sm RTX followed by 2 infusions after 1 and 2 months, 3 pulses of methylprednisolone followed by prednisone tapered to 5 mg/day in three months and 2 pulses of 10 mg/kg CYC, without further maintenance therapy Thirteen patients treated with 2 mg/kg/day CYC followed by azathioprine as a maintenance therapy served as controls.
Results. A significant improvement ($p<0.05$) of B-VAS, ESR, CRP and ANCA was observed in the IBCDT-group at 3, 6 and 12 months, with decrease of mean creatinine values from 4.81±6.4 mg/dl to 2.21±3.8 mg/dl.
When compared to controls, no difference was observed in terms of complete and partial response. However, the IBCDT regimen achieved a 1g/month reduction of CYC cumulative dose ($p<0.001$).
Conclusion. in the treatment of this sample of severe AAV patients, the IBCT protocol appeared to be noninferior to CYC-based regimen. Notably, the IBCDT regimen allowed a significant reduction of CYC cumulative dose.

Keywords: *ANCA associated vasculitis, Rituximab.*

1996 FIVE FACTOR SCORE VS 2009 REVISED FIVE FACTOR SCORE PROGNOSTIC VALUE IN A MULTICENTRIC COHORT OF EOSINOPHILIC GRANULOMATOSIS WITH POLYANGIITIS (EGPA) PATIENTS

M. FELICETTI[1], R. PADOAN[1], S. MONTI[2], A. BERTI[3], M. BOND[4], P. DELVINO[2], R. BORTOLOTTI[3], G. PAOLAZZI[3], L. QUARTUCCIO[4], S. DE VITA[4], R. CAPORALI[2], F. SCHIAVON[1]

[1]Operative Unit of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [2]Department of Rheumatology, IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, University of Pavia; [3]Rheumatology Unit, Santa Chiara Hospital, Trento; [4]Department of Biological and Medical Sciences, Rheumatology Clinic, University Hospital of Udine

Aim of the Study. The Five Factor Score (FFS) is a tool designed to assess eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) prognosis at diagnosis, proposed by French Vasculitis study group in 1996 (1996 FFS) (1) and revisited in 2009 (2009 FFS) (2). The aim of the study is to compare these two scores in Italian EGPA patients.

Methods. We identified all EGPA patients followed routinely in our vasculitis referral centers and we selected only patients with EGPA diagnosis, fulfilling MIRRA or ACR criteria, with complete survival data at last follow up, complete 1996 FFS at baseline and sufficient data to calculate 2009 FFS. Relapse was defined as vasculitis recurrence.

Results. We enrolled 123 EGPA patients (F/M 64/59), mean age at diagnosis of 52±12 years. 118 (95.9%) had positive past history of asthma and 110 (90.2%) presented ENT abnormalities at baseline. 51/119 (43.7%) were ANCA positive: 49 p-ANCA/MPO and 3 c-ANCA/PR3.

At diagnosis, 65 (55%) presented constitutional symptoms, 67 (54.9%) lung involvement, 26 (21.1) heart disease, 13 (10.6) renal vasculitis (creatinine 2.4±2.3 mg/dL and eGFR 48.1±32.5), 62 (50.4%) peripheral neuropathy and in 8 cases (6.8%) also central nervous system (CNS) involvement. Skin vasculitis was detected in 37 (30.4%) patients at baseline.

1996 FFS was 0 in 80 (65%) patients, 1 in 35 (28.5%) and 2 in 8 (6.5%) while 2009 FFS scored 0 in 71 (57.7%), 1 in 40 (32.5%) and 2 in 12 (9.8%). The level of agreement between the two scores was moderate (Cohen K 0.47, p<0.001). During the follow up [65 (26-134) months], 34 (30.6%) patients presented at least one relapse, and 4 (3.3%) died (2 in the first 5 years). With Kaplan-Meier Method, higher 1996 FSS and 2009 FFS scores were not significantly associated with a higher mortality rate at 5 year. However, at the end of follow up (over 60 months), higher 2009 FFS scores was associated with a significant poorer survival (100% in 2009 FFS=0, 97.5% in 2009 FFS=1 and 75% in 2009 FFS=2, Log rank Mantel test p<0.001). No differenced were noted in the relapse rate accordingly to the 1996 FFS and 2009 FFS score at baseline.

Conclusions. 1996 FFS and 2009 FFS at baseline presented a poor prognostic value in term of long-term survival in our cohort. However, these results could be due to the extremely low mortality rate that we observed during the follow up. More data are needed to confirm our results.

REFERENCES

1. Guillevin L, et al. Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. Medicine. 1996; 75: 17-28.
2. Guillevin L, et al. The five factor score revisited. Assessment of prognoses of Systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis study group (FVSG) cohort. Medicine. 2011; 90: 19-27.

Keywords: *ANCA associated vasculitis, EGPA, Prognostic score.*

INTERESSAMENTO POLMONARE NELLE VASCULITI SISTEMICHE

Moderatori: G. Bajocchi (Reggio Emilia)*, R. Scrivo* (Roma)

- Presentazione di 2 casi clinici ad esordio polmonare:
  1) UIP –> periaortite –> mononeurite multipla –> anca positiva
  2) Neoplasia mandibolare operata –> noduli polmonari –> biopsia polmonare con riscontro di ANCA+
  Relatore: *F. Muratore* (Reggio Emilia)

- L'interessamento polmonare nelle vasculiti ANCA-associate
  Relatore: *F. Luppi* (Reggio Emilia)

- Che informazioni può dare l'anatomo patologo nella diagnosi dell'interessamento polmonare delle vasculiti
  Relatore: *A. Cavazza* (Reggio Emilia)

- Granulomatosi eosinofila con poliangioite: decisione terapeutica complessa e update sul Mepolizumab - Nucala
  Relatore: *A. Berti* (Milano)

PRESENTAZIONE DI 2 CASI CLINICI AD ESORDIO POLMONARE: 1) UIP –> PERIAORTITE –> MONONEURITE MULTIPLA –> ANCA POSITIVA 2) NEOPLASIA MANDIBOLARE OPERATA –> NODULI POLMONARI –> BIOPSIA POLMONARE CON RISCONTRO DI ANCA+

F. MURATORE

Reggio Emilia

Non pervenuto.

L'INTERESSAMENTO POLMONARE NELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE

F. LUPPI, S. CERRI

Centro per le Malattie Rare del Polmone (MaRP), Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena

Le vasculiti si definiscono come un gruppo eterogeneo di malattie multifattoriali, caratterizzate dall'infiammazione dei vasi di diversa dimensione, tradizionalmente distinti di grande, medio o piccolo calibro, interessando vari organi ed apparati e presentandosi con sintomi spesso assai diversi tra loro. L'eziologia delle vasculiti è sconosciuta, mentre la patogenesi - almeno per le vasculiti che interessano i vasi di piccolo calibro (arteriole, capillari, venule) - è frequentemente riconducibile a fenomeni immunologici autoimmuni. In alcune forme di vasculiti sono dimostrabili nel siero del paziente degli autoanticorpi (detti "antineutrophil citoplasmic autoantibodies", ANCA) diretti contro il citoplasma dei granulociti neutrofili. Possono interessare la cute, l'encefalo, o possono dar luogo a diverse manifestazioni contemporaneamente presenti in vari organi, tra i quali anche il polmone. Le vasculiti ANCA-associate spesso responsabili di manifestazioni respiratorie sono: la poliangite microscopica, la granulomatosi eosinofila con poliangite (Churg-Strauss) e la granulomatosi con poliangite (granulomatosi di Wegener).

POLIANGITE MICROSCOPICA

L'età media all'esordio è di 50-60 anni ed è raro l'esordio nell'infanzia (<10 anni). Interessa i piccoli vasi (più raramente le arterie di piccole dimensioni) in tutti gli organi, causando un'ampia gamma di sintomi non specifici. I segni clinici precoci sono indicativi di un'infiammazione sistemica: febbre, artralgia, mialgia, affaticamento e/o perdita dell'appetito. Man mano che la malattia progredisce, il 90% dei pazienti presenta coinvolgimento renale con glomerulonefrite pauci-immunitaria e necrotizzante, che può avere un decorso progressivo rapido in assenza di un trattamento tempestivo. È frequente il coinvolgimento polmonare, in particolare l'emorragia alveolare con dispnea, tosse o emottisi ed è caratterizzata da un'emorragia polmonare persistente o ricorrente. Sia alla radiografia che alla TC del torace ad alta risoluzione, il reperto risulta di per sé non diagnostico, data la presenza di consolidamenti polmonari aspecifici. La diagnosi viene di solito effettuata mediante l'esecuzione della broncoscopia con la-



Figura 1 - Liquido di lavaggio progressivamente più emorragico dopo campionamento sequenziale.

vaggio bronchiolo-alveolare (BAL), specialmente quando le manifestazioni sono atipiche o l'origine respiratoria dell'emorragia non è stata esclusa. I reperti mostrano sangue con numerosi eritrociti e siderofagi; il liquido di lavaggio rimane tipicamente emorragico o lo diviene sempre più dopo il campionamento sequenziale (Figura 1). Il quadro clinico più grave è l'associazione tra malattia renale e pneumopatia (sindrome polmonare-renale).

GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGITE

Consiste in una vasculite granulomatosa dei piccoli vasi senza causa nota, che può interessare contemporaneamente molti organi e tessuti dell'organismo (cervello, sistema nervoso centrale e periferico, cuore, reni e cute), ma che interessa con maggior frequenza i polmoni. Le manifestazioni polmonari consistono prevalentemente in quadri di asma bronchiale anche grave, che possono precedere anche di anni le manifestazioni cliniche a carico del parenchima polmonare. In taluni casi i sintomi respiratori possono essere preceduti da un periodo caratterizzato dalla sola presenza di rinite allergica o dalla concomitante presenza di quadri di sinusite. Il quadro asmatico è caratterizzato alla spirometria da ostruzione bronchiale anche severa che risente scarsamente della sola terapia con farmaci broncodilatatori (indispensabile il contemporaneo trattamento con cortisonici, spesso anche per via sistemica). Si associa all'asma la presenza di eosinofilia periferica, responsabili della presenza di infiltrati eosinofili polmonari che si presentano alle radiografie del torace come addensamenti migranti. Tali lesioni infiltrative polmonari, a differenza delle lesioni polmonari della granulomatosi con poliangite, non tendono praticamente mai all'escavazione (Figura 2). È frequente nel siero dei pazienti che ne sono affetti il riscontro di anticorpi perinucleari diretti contro il citoplasma dei granulociti neutrofili (p-ANCA).

GRANULOMATOSI CON POLIANGITE

Consiste in una vasculite granulomatosa dei piccoli vasi, che interessa generalmente, all'inizio delle sue manifestazioni cliniche (anche per anni), la sola mucosa del distretto respiratorio superiore (naso, seni paranasali e spazi retro-faringei), ma che spesso tende a interessare nel tempo le vie aeree più profonde e il tessuto polmonare, dando spesso luogo ad un quadro di vasculite granulomatoso-necrotica diffusa che spesso interessa i reni con quadri di gravi manifestazioni glomerulonefritiche.

Nel corso degli anni si può assistere a un progressivo interessamento di vari organi e tessuti, con una sintomatologia clinica che si modifica in funzione del coinvolgimento degli stessi. Si va, quindi, dalle semplici epistassi (sanguinamento nasale) del primo periodo, spesso associate a sintomi di sinusite cronica (granulomatosa) apparentemente senza causa nota, ai quadri di coinvolgimento dell'orecchio medio con quadri di otite e di grave ipoacusia conseguente. Spesso il quadro si complica nel tempo con la comparsa di tosse, segno di coinvolgimento dei tessuti bronchiali e polmonari, che può complicarsi con la presenza di emoftoe.

Le manifestazioni polmonari consistono in lesioni radiologiche caratterizzate da infiltrazioni diffuse e spesso bilaterali del parenchima polmonare che, a differenza degli infiltrati eosinofili della vasculite di Churg-Strauss, tendono

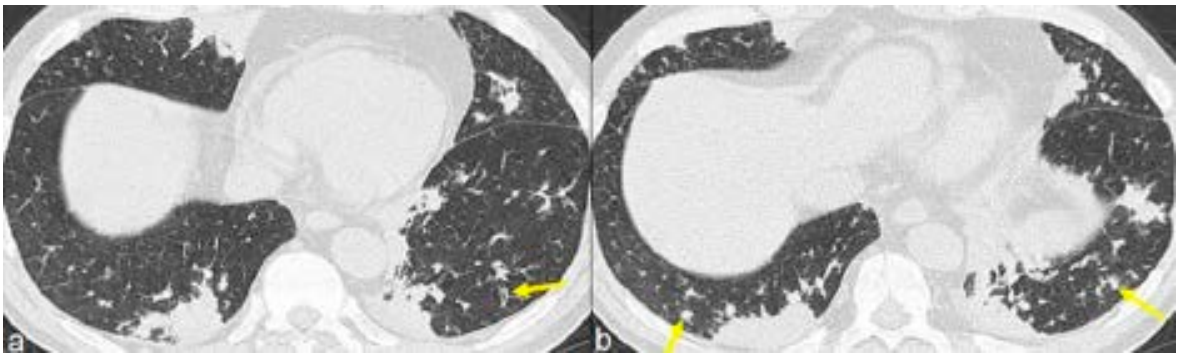


Figura 2 - TC del torace ad alta risoluzione di un paziente affetto da granulomatosi eosinofila con poliangite (in precedenza denominata "sindrome di Churg-Strauss") che mostra plurimi consolidamenti polmonari periferici.

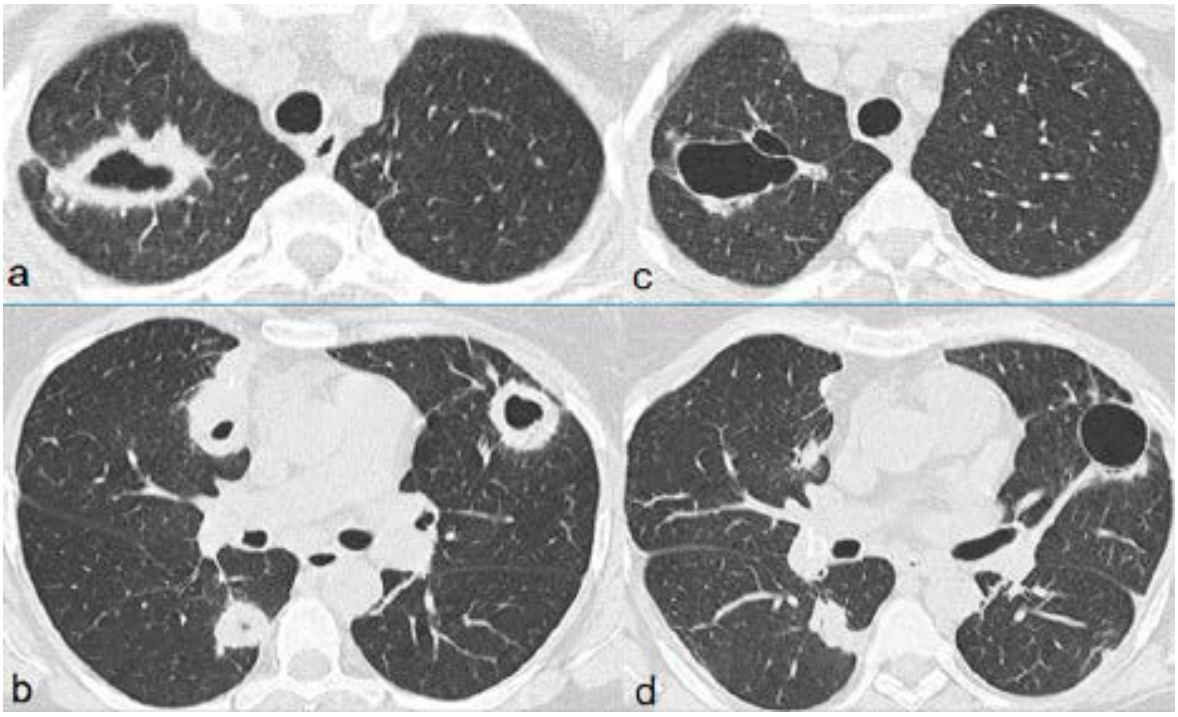


Figura 3 - Noduli escavati in corso di granulomatosi con poliangite (in precedenza denominata "granulomatosi di Wegener").

frequentemente all'escavazione per la perdita di tessuto necrotico centrale (Figura 3), alle quali si associano quadri funzionali respiratori spirometrici di deficit misto (quadri funzionali restrittivi polmonari associati a sindrome ostruttiva bronchiale). La progressione del quadro vasculitico nel tempo, dopo una fase iniziale con sintomi prevalentemente rino-sinusali o polmonari, se non tempestivamente intercettato porta inevitabilmente all'interessamento renale, con sviluppo di quadri di grave insufficienza renale. Per la diagnosi si dimostra importante la biopsia delle lesioni polmonari, naso-sinusali o renali, con dimostrazione nel siero dei pazienti di anticorpi ANCA. La prognosi della malattia è spesso legata alla possibilità di sottoporre il paziente quanto più precocemente possibile a trattamento immunosoppressivo, unico intervento in grado di limitare fortemente la progressione della malattia fino ai temibili quadri terminali di insufficienza renale spesso difficilmente risolvibili quando troppo evoluti.

CHE INFORMAZIONI PUÒ DARE L'ANATOMO PATOLOGO NELLA DIAGNOSI DELL'INTERESSAMENTO POLMONARE DELLE VASCULITI

A. CAVAZZA

Reggio Emilia

Non pervenuto.

GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE: DECISIONE TERAPEUTICA COMPLESSA E UPDATE SUL MEPOLIZUMAB - NUCALA

A. BERTI

U.O.C. Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; Università San Raffaele, IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Milano

La granulomatosi eosinofila con poliangioite (EGPA), in precedenza nota con il nome di sindrome di Churg-Strauss, è una vasculite necrotizzante dei piccoli vasi a localizzazione sistemica (1). Si tratta di una malattia rara, che rappresenta circa il 10-20% di tutte le vasculiti ANCA-associate, la cui incidenza annuale (0.4 su 100,000 persone) e prevalenza (1.8 su 100,000 persone) non differiscono sostanzialmente nelle diverse aree del globo (2-9).

L'EGPA è caratterizzata da un corteo di manifestazioni tipiche dell'infiltrazione tissutale eosinofila (tra le altre, infiltrati polmonari, asma ad insorgenza in età adulta e rinosinusite polipoide), dall'ipereosinofilia periferica, e dalla presenza di infiammazione dei piccoli vasi, responsabile di neuropatia assonale, glomerulonefrite e vasculite cutanea, per citare le manifestazioni piú frequenti (10, 11). In particolare, il vasto spettro di manfestazioni cliniche spazia da quelle più tipiche delle sindromi ipereosinofile (sintomi sistemici con infiltrazione eosinofilica d'organo) a quelle infiammatorie classiche dello spettro delle vasculiti dei piccoli vasi (12). I pazienti affetti da EGPA possono cosi presentare fenotipi clinici maggiormente caratterizzati da asma, ipereosinofilia e manifestazioni sistemiche (non vasculitiche), o viceversa caratterizzati prevalentemente da manifestazioni poliangiotitiche (13). Negli ultimi anni sono stati pubblicati diversi lavori scientifici nel tentativo di identificare elementi clinici o di laboratorio, che, qualora presenti, facessero propendere maggiormente per l'uno o per l'altro fenotipo clinico. In questo senso, la presenza di anticorpi circolanti anti-citoplasma dei neutrofili (ANCA), la presenza di mononeurite multipla o altre manifestazioni cliniche, la presenza di un background allergico sono solo alcuni esempi di questo approccio. Questi elementi, tuttavia, presi singolarmente si sono dimostrati insufficienti per una precisa stratificazione dei pazienti (12, 14-18).

Tra i disturbi più frequenti, quelli riguardanti le alte e le basse vie respiratorie predominano spesso il quadro clinico (19, 20). L'asma, presente nella quasi totalità di pazienti, precede di 3-9 anni le manifestazioni vasculitiche, è persistentemente severa/non controllata in almeno il 40% di questi sia alla diagnosi che nel lungo termine, con la conseguente necessità di assunzione di glucocorticoidi per via sistemica– continuativamente o in maniera intermittente - durante il follow-up (15, 19, 20). Gli infiltrati polmonari, migranti, a distribuzione simmetrica, sono presenti nel 70% dei pazienti alla diagnosi, mentre la presenza di altre alterazioni radiografiche come la presenza di noduli/micronoduli, bronchiectasie e ispessimenti della parete bronchiale, versamento pleurico sono generalmente meno prevalenti (20). L'alveolite emorragica, in fine, è presente in meno del 5% dei casi ed è gravata da una prognosi sfavorevole (21). Tra le manifestazioni delle alte vie respiratoire, la rinosinusite cronica è decisamente la più rappresentata (66-92%), nella metà dei casi di tipo polipoide e in un terzo di questi recidivante all'intervento di chirurgia funzionale endoscopica (20). In considerazione dell'eterogenità della manifestazioni cliniche dell'EGPA, un approccio multidisciplinare è raccomandabile, al fine di limitare le sequele della malattia e delle terapie (13).

L'analisi di studi retrospettivi e di trial randomizzati controllati (19, 20, 22), dimostra che la storia naturale di malattia è caratterizzata dalla ricaduta in circa il 70-80% dei casi, che si verifica generalmente al tapering della terapia steroidea, cardine della terapia. Tuttvia, le ricadute di malattia possono essere molto diverse sia in termini di manifestazoini cliniche che di gravità. In particolare, le recidive vasculitiche rappresentano circa un terzo

del totale, mentre quelle asmatiche e quelle che interessano le alte vie respiratorie rappresentano la maggioranza (20, 22). In generale, la percezione dell'impatto dei problemi respiratori nei clinici che gestiscono questa condizione rimane ancora bassa, come dimostrato da un recente studio retrospettivo monocentrico, che evidenzia che soltanto il 50% dei pazienti con EGPA è adeguatamente in terapia inalatoria per l'asma durante il follow-up, dopo la risoluzione della vasculte (19).

Ad oggi, l'EGPA non ha alcun farmaco registrato per il trattamento nè della componente asmatica nè di quella vasculitica, con uno sfavorevole profilo di sequele conseguenti sia alla malattia sia alla terapia, in particolare a quella steroidea. I glucocorticoidi per via sistemica rimangono il trattamento principale (13). Tra le opzioni terapeutiche a disposizione, i farmaci classicamente ultilizzati e approvati per le vasculiti dei piccoli vasi (ciclofosfamide, rituximab, azatioprina, ecc. (23-25) vengono utilizzati per l'EGPA, seppur con diversi livelli di evidenza; cosi come quelli per il trattamento dell'asma (19, 26, 27) (Fig. 1). Pur a fronte di tutte queste opzioni terapeutiche, l'EGPA rimane difficilmente controllabile farmacologicamente, anche in relazione alla tendenza alla recidiva.

Il Mepolizumab è un anticorpo monoclonale umanizzato, che legandosi all'interleuchina (IL)-5 sierica ne previene il legame con il suo recettore e la successiva attivazione della pathway a valle (28). L'IL-5 cosituisce uno dei principali fattori di crescita degli eosinofili e per questo motivo Mepolizumab è stato testato con successo e approvato già da alcuni anni per il trattamento dell'asma eosinofilico refrattario severo, al dosaggio di 100 mg sottocute ogni 4 settimane (29, 30). Un recente trial randomizzato, controllato, in doppio cieco, di fase 3 ha dimostrato l'efficacia clinica e la sicurezza del

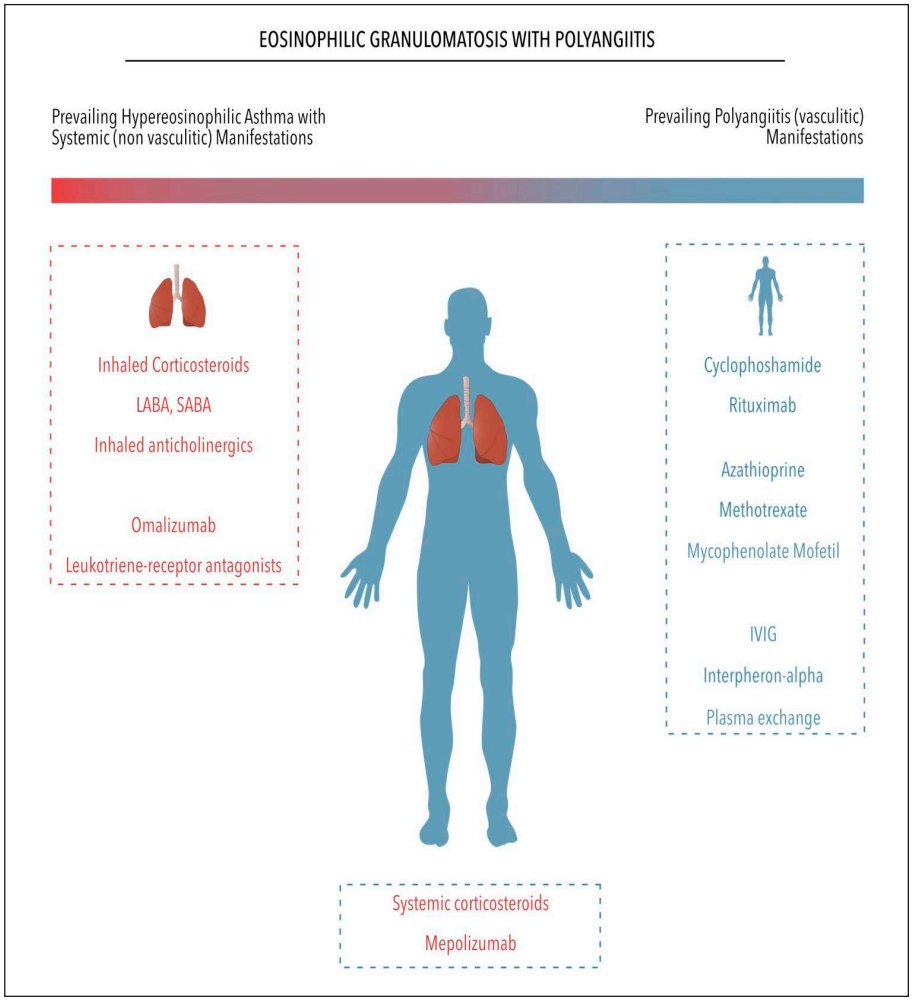


Figura 1 - Opzioni terapeutiche per il trattamento dell'EGPA per manifestazioni d'organo: farmaci attivi sull'asma (a sinistra nella figura), farmaci attivi sulle manifestazioni poliangiotiche (a destra nella figura), farmaci attivi su entrambe le componenti (in basso nella figura) (adattato da (1).

Mepolizumab (300 mg sottocute ogni 4 settimane) in pazienti con EGPA recidivante o refrattaria alla terapia (trattamento con prednisone stabilmente ≥7,5 mg die da almeno 4 settimane, con o senza altri immunosoppressori) (22). I due obiettivi primari dello studio sono stati raggiunti: la dimostrazione di una maggior numero di pazienti trattai in remissione per almeno 6 mesi rispetto al placebo (Odds Ratio (OR): 5,9, intervallo di confidenza 95% (IC): 2,68-13,03) e di una maggiore percentuale di partecipanti in remissione rispetto al placebo a 36 e 48 settimane (OR 16,74, 95% IC: 3,61-77,56), permettendo così la riduzione della dose cumulativa media di steroide nei trattati durante il periodo di osservazione. Nonostante questi risultati sicuramente postivi, analizzando criticamente lo studio solo la metà dei soggetti trattati con Mepolizumab ha raggiunto una remissione definita secondo il protocollo, ed il 28% in Mepolizumab l'ha mantenuta per almeno 6 mesi, rispetto al 3% in placebo (22). In aggiunta, resta da chiarire quale sia la reale efficacia di Mepolizumab sulla componente vasculitica, o se esso debba essere considerato un trattamento attivo prevalentemente sull'asma eosinofilo, invariabilmente associato all'EGPA e spesso manifestazione predominante in una quota non trascurabile di pazienti. Il disegno dello studio, le caratteristiche dei pazienti arruolati e i criteri di reclutamento non permettono di rispondere con chiarezza a questa domanda. In conclusione, parafrasando i risultati pubblicati, questo studio dimostra l'efficacia di Mepolizumab in EGPA come risparmiatore di steroide e nel mantenimento della remissione, suggerendo che targettare il comparto eosinofilo è una strategia vincente in EGPA. È auspicabile che questo studio permetta la rapida registrazione di Mepolizumab per questa condizione, permettendone così un'altrettanto rapida transizione in clinica.

BIBLIOGRAFIA

1. Berti A, Specks U, Keogh KA, Cornec D. Current and Future Treatment Options for Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. Current Treatment Options in Rheumatology. 2017; 3: 193-206.
2. Berti A, Cornec D, Crowson CS, Specks U, Matteson EL. The epidemiology of ANCA associated vasculitis in Olmsted County, Minnesota (USA): a 20 year population-based study. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2017.
3. Watts RA, Lane SE, Scott DG, Koldingsnes W, Nossent H, Gonzalez-Gay MA, et al. Epidemiology of vasculitis in Europe. Annals of the rheumatic diseases. 2001; 60: 1156-7.
4. Watts RA, Mahr A, Mohammad AJ, Gatenby P, Basu N, Flores-Suarez LF. Classification, epidemiology and clinical subgrouping of antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA)-associated vasculitis. Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2015; 30 (Suppl. 1): i14-22.
5. Pamuk ON, Donmez S, Calayir GB, Pamuk GE. The epidemiology of antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in northwestern Turkey. Clinical rheumatology. 2016; 35: 2063-71.
6. Mohammad AJ, Jacobsson LT, Mahr AD, Sturfelt G, Segelmark M. Prevalence of Wegener's granulomatosis, microscopic polyangiitis, polyarteritis nodosa and Churg-Strauss syndrome within a defined population in southern Sweden. Rheumatology (Oxford, England). 2007; 46: 1329-37.
7. Mahr A, Guillevin L, Poissonnet M, Ayme S. Prevalences of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, Wegener's granulomatosis, and Churg-Strauss syndrome in a French urban multiethnic population in 2000: a capture-recapture estimate. Arthritis and rheumatism. 2004; 51: 92-9.
8. Watts RA, Lane SE, Bentham G, Scott DG. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis and rheumatism. 2000; 43: 414-9.
9. Herlyn K, Buckert F, Gross WL, Reinhold-Keller E. Doubled prevalence rates of ANCA-associated vasculitides and giant cell arteritis between 1994 and 2006 in northern Germany. Rheumatology (Oxford, England). 2014; 53: 882-9.
10. Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, Basu N, Cid MC, Ferrario F, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis and rheumatism. 2013; 65: 1-11.
11. Comarmond C, Pagnoux C, Khellaf M, Cordier JF, Hamidou M, Viallard JF, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): clinical characteristics and long-term followup of the 383 patients enrolled in the French Vasculitis Study Group cohort. Arthritis and rheumatism. 2013; 65: 270-81.
12. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Revisiting the systemic vasculitis in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): A study of 157 patients by the Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies Orphelines Pulmonaires and the European Respiratory Society Taskforce on eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). Autoimmunity reviews. 2017; 16: 1-9.
13. Groh M, Pagnoux C, Baldini C, Bel E, Bottero P, Cottin V, et al. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss) (EGPA) Consensus Task Force recommendations for evaluation and management. European journal of internal medicine. 2015; 26: 545-53.
14. Durel CA, Berthiller J, Caboni S, Jayne D, Ninet J, Hot A. Long-Term Followup of a Multicenter Cohort

of 101 Patients With Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss). Arthritis care & research. 2016; 68: 374-87.
15. Berti A, Volcheck GW, Cornec D, Smyth RJ, Specks U, Keogh KA. Severe/uncontrolled asthma and overall survival in atopic patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. Respiratory medicine. 2018; 142: 66-72.
16. Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, Lhote F, Jarrousse B, Casassus P. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine. 1999; 78: 26-37.
17. Jardel S, Puéchal X, Le Quellec A, Pagnoux C, Hamidou M, Maurier F, et al. Mortality in systemic necrotizing vasculitides: A retrospective analysis of the French Vasculitis Study Group registry. Autoimmunity reviews.
18. Samson M, Puechal X, Devilliers H, Ribi C, Cohen P, Stern M, et al. Long-term outcomes of 118 patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome) enrolled in two prospective trials. Journal of autoimmunity. 2013; 43: 60-9.
19. Latorre M, Baldini C, Seccia V, Pepe P, Novelli F, Celi A, et al. Asthma Control and Airway Inflammation in Patients with Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2016; 4: 512-9.
20. Cottin V, Bel E, Bottero P, Dalhoff K, Humbert M, Lazor R, et al. Respiratory manifestations of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss). The European respiratory journal. 2016; 48: 1429-41.
21. Krause ML, Cartin-Ceba R, Specks U, Peikert T. Update on diffuse alveolar hemorrhage and pulmonary vasculitis. Immunology and allergy clinics of North America. 2012; 32: 587-600.
22. Wechsler ME, Akuthota P, Jayne D, Khoury P, Klion A, Langford CA, et al. Mepolizumab or Placebo for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis. The New England journal of medicine. 2017; 376: 1921-32.
23. Thiel J, Troilo A, Salzer U, Schleyer T, Halmschlag K, Rizzi M, et al. Rituximab as Induction Therapy in Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis Refractory to Conventional Immunosuppressive Treatment: A 36-Month Follow-Up Analysis. The journal of allergy and clinical immunology In practice. 2017; 5: 1556-63.
24. Thiel J, Hassler F, Salzer U, Voll RE, Venhoff N. Rituximab in the treatment of refractory or relapsing eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss syndrome). Arthritis research & therapy. 2013; 15: R133.
25. Puechal X, Pagnoux C, Baron G, Quemeneur T, Neel A, Agard C, et al. Adding Azathioprine to Remission-Induction Glucocorticoids for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis, Microscopic Polyangiitis or Polyarteritis Nodosa without Poor Prognosis Factors A Randomized-Controlled Trial. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2017.
26. Detoraki A, Di Capua L, Varricchi G, Genovese A, Marone G, Spadaro G. Omalizumab in patients with eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: a 36-month follow-up study. The Journal of asthma : official journal of the Association for the Care of Asthma. 2016; 53: 201-6.
27. Jachiet M, Samson M, Cottin V, Kahn JE, Le Guenno G, Bonniaud P, et al. Anti-IgE Monoclonal Antibody (Omalizumab) in Refractory and Relapsing Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis (Churg-Strauss): Data on Seventeen Patients. Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ). 2016; 68: 2274-82.
28. Vaglio A, Buzio C, Zwerina J. Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss): state of the art. Allergy. 2013; 68: 261-73.
29. Pavord ID, Korn S, Howarth P, Bleecker ER, Buhl R, Keene ON, et al. Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet (London, England). 2012; 380: 651-9.
30. Ortega HG, Liu MC, Pavord ID, Brusselle GG, FitzGerald JM, Chetta A, et al. Mepolizumab treatment in patients with severe eosinophilic asthma. The New England journal of medicine. 2014; 371: 1198-207.

ARTRITE REUMATOIDE, CLINICA E TERAPIA

Moderatori: M. Gabini (Pescara)*, G. Lapadula* (Bari)

- Il problema dei pazienti con artralgia sieropositiva.
  Approfondimenti clinico-patogenetici
  Relatore: *R. Caporali* (Pavia)

- Artrite reumatoide sieronegativa
  Relatore: *F. Iannone* (Bari)

- Artrite reumatoide: fatigue, funzione cognitiva e impatto sociale
  Relatore: *F. Conti* (Roma)

COMUNICAZIONI

- Frequency and predictors of sustained remission in patients with early rheumatoid arthritis treated with conventional syntetic disease modifying drugs
  L. De Stefano, G. Zanframundo, S. Bugatti, F. Benaglio, G. Sakellariou, A. Manzo, C. Montecucco, R. Caporali
  (Pavia)

- A bayesian network meta-analysis of efficacy of biologics and small molecules in early rheumatoid arthritis
  V. Venerito, G. Lopalco, F. Cacciapaglia, M. Giannini, F. Iannone
  (Bari)

IL PROBLEMA DEI PAZIENTI CON ARTRALGIA SIEROPOSITIVA. APPROFONDIMENTI CLINICO-PATOGENETICI

R. CAPORALI

Pavia

Non pervenuto.

ARTRTITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA

F. IANNONE

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

L'Artrite reumatoide (AR) priva di biomarkers anticorpali, e pertanto definita "sieronegativa", costituisce una entità clinica misconosciuta e solitamente utilizzata come termine di confronto con l'AR "sieropositiva". Numerosi studi, nonché la pratica clinica, dimostrano che le due forme riconoscono fattori di rischio differenti, mostrano fenotipo diversi, hanno una prognosi differente, così come la risposta clinica ai farmaci biologici. Mentre l'AR sieropositiva riconosce come fattori di rischio una predisposizione genetica (HLADRB1), il fumo di sigaretta e la produzione di autoanticorpi, l'AR sieronegativa non pare associarsi a particolari fattori predisponenti, eccetto forse l'obesità. Solo recentemente, dall'analisi di una ampia coorte di infermiere in USA monitorate per oltre 30 anni sembra emergere che le donne in post-menopausa abbiano un rischio doppio di sviluppare una AR sieronegativa rispetto alle donne in premenopausa. Inoltre, la menopausa precoce naturale insorta prima dei 44 anni si associa ad un maggior rischio di comparsa AR sieronegativa. Di contro, nessun fattore correlato alla menopausa risultava correlato alla comparsa di AR sieropositiva.

Un altro *luogo comune* è che l'AR sieronegativa sia una poliartrite più benigna con minore tendenza a provocare un danno strutturale delle articolazioni. In realtà, l'AR sieronegativa ha una intensità di malattia intrinsecamente elevata proprio per l'assenza di autoanticorpi, e pertanto per porne diagnosi è necessario un maggiore numero di articolazioni infiammate, compreso le piccole articolazioni, rispetto all'AR sieropositiva, la cui diagnosi è possibile con l'impegno di poche articolazioni e la presenza di FR e/o anti-CCP. A conferma, un recente studio ha confrontato i due gruppi di AR definendone il fenotipo clinico e la risposta clinica ai DMARD convenzionali. Al basale, i pazienti con AR sieronegativa avevano un numero di articolazioni dolenti e tumefatte, nonché l'attività globale di malattia basata sul DAS28 significativamente più elevati in confronto ai pazienti con AR sieropositiva. Tuttavia, i pazienti con AR sieronegativa mostravano una migliore risposta clinica. Anche il rischio cardiovascolare non sembra differire tra i due gruppi ed i pazienti con AR sieronegativa mostrano una "stiffness" carotidea simile a quelli con AR sieropositiva e perfino un ispessimento medio-intimale significativamente maggiore. Considerando, infine, la risposta ai farmaci biologici, gli studi da registri sembrano suggerire che i pazienti con AR sieronegativa abbiano una persistenza in terapia minore di quelli con AR sieropositiva. Tali differenze appaiano più evidenti nel caso dei farmaci biologici con maggior azione sulla sintesi di immunoglobuline, quali rituximab ed abatecept. L'AR sieronegativa per FR e/o anti-CCP rimane una sfida per la moderna reumatologia, e l'idea che l'AR sieronegativa rimanga tale sinché nuovi autoanticorpi saranno identificati potrebbe essere un ulteriore *luogo comune.*

BIBLIOGRAFIA

1. Frisell T, Hellgren K, Alfredsson L, Raychaudhuri S, Klareskog L, Askling J. Familial aggregation of arthritis-related diseases in seropositive and seronegative rheumatoid arthritis: a register-based case-control study in Sweden. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 183-9.
2. Bengtsson C, Malspeis S, Orellana C, Sparks JA, Costenbader KH, Karlson EW. Association Between Menopausal Factors and the Risk of Seronegative and Seropositive Rheumatoid Arthritis: Results From the Nurses' Health Studies. Arthritis Care Res (Hoboken). 2017; 69: 1676-84.
3. Choi S, Lee KH. Clinical management of seronegative and seropositive rheumatoid arthritis: a comparative study. PLoS One. 2018; 18: 13 e0199468.
4. Aslan AN, Şirin Özcan AN, Erten Ş, Alsancak Y, Durmaz T. Assessment of local carotid stiffness in seronegative and seropositive rheumatoid arthritis. Scand Cardiovasc J. 2017; 51: 255-60.

ARTRITE REUMATOIDE: FATIGUE, FUNZIONE COGNITIVA E IMPATTO SOCIALE

F. CONTI, F. CECCARELLI, F.R. SPINELLI, G. VALESINI

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

L'astenia è uno dei sintomi lamentati più comunemente dai pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR); riferita dal 40-80% dei pazienti, è un sintomo persistente anche in corso di terapia con *Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* (DMARDS) convenzionali e biologici e contribuisce alla compromissione della qualità della vita (1). Definire precisamente cause e conseguenze dell'astenia nei pazienti affetti da AR è impegnativo, trattandosi di un sintomo multidimensionale determinato dal contributo di diversi fattori, biologici, psicologici ed ambientali: la malattia infiammatoria stessa, le possibili comorbidità ed aspetti più strettamente legati al paziente (cognitivo-comportamentali e socio-economici) (1, 2).

Uno studio condotto su più di 4500 pazienti inclusi nel registro britannico *British Society for Rheumatology Biologics* ha permesso di individuare 4 *cluster* di astenia severa che gli autori hanno definito come elementare ("*basic*"), affettiva, infiammatoria e globale, riportata rispettivamente dal 46%, 40%, 4.5% e 8.9% dei pazienti trattati con DMARDs convenzionali 28.7%, 30.2%, 24.1% e 16.9% dei pazienti trattati con farmaci anti-TNF) (3).

Dolore e disabilità sono gli aspetti legati alla malattia che maggiormente si associano all'astenia, mentre meno chiara è la relazione con la rigidità articolare, l'attività di malattia e gli indici di flogosi (2,4,5). L'astenia è un sintomo che accomuna diverse malattie infiammatorie, neoplasie, infezioni e e malattie autoimmuni reumatiche. Alcune citochine infiammatorie, in particolare l'interleuchina (IL) 6, l'IL1 e il TNF sembrano avere un ruolo patogenetico diretto legato non solo all'effetto pro-infiammatorio ma anche a molteplici azioni che includono effetti sul sonno e sul tono dell'umore (6). Come atteso, in diversi studi è stata dimostrata un'associazione tra astenia e disturbi del sonno nei pazienti affetti da AR (2). Inoltre, depressione e ansia sono tra le comorbidità maggiormente associate all'astenia, anche nelle fasi più precoci di malattia, e giustificano la persistenza del sintomo nei soggetti che hanno raggiunto la remissione clinica (1, 7). Inoltre, anche obesità e inattività fisica contribuiscono alle variazioni dell'entità di astenia (1, 8)

Al giorno d'oggi, la strategia *Treat to Target* e l'ampia disponibilità di farmaci permette di controllare l'infiammazione, limitare la progressione del danno articolare e la disabilità; tuttavia, i pazienti considerano prioritario il controllo di dolore e astenia ed il mantenimento di una buona qualità della vita. Una revisione sistematica della letteratura condotta su 32 studi, 30 dei quali randomizzati e controllati, allo scopo di valutare l'effetto della terapia con DMARDs biologici (anti-TNF e non) ha evidenziato un modesto-moderato miglioramento del sintomo astenia di entità simile nei pazienti sottoposti a terapia con farmaci biologici, a prescindere dal meccanismo d'azione (9). Tuttavia, un'altra, recente revisione sistematica della letteratura ha evidenziato che nei pazienti in remissione o bassa attività di malattia, i sintomi residui più comuni sono il dolore e l'astenia (10). Nell'ottica di una gestione complessiva del paziente affetto da AR, bisognerebbe considerare che l'astenia è un sintomo comune anche nei pazienti con malattia ben controllata dalla terapia farmacologica, capace di impattare sulla qualità della vita. Sebbene non esistano specifiche raccomandazioni sulla valutazione dell'astenia nei pazienti affetti da AR, esistono diversi strumenti utili nel monitoraggio: dalla più semplice scala analogico-visiva ai questionari specifici come il FACIT-F (*Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue*); quest'ultimo ha dimostrato una buona sensibilità ed una buona correlazione con le manifestazioni di malattia (numero di articolazioni dolenti e tumefatte, indici di attività di malattia, HAQ) fornendo indicazioni aggiuntive sull'efficacia del trattamento (11).

Un aspetto da non sottovalutare è che nei pazienti

affetti a AR candidati alla terapia con DMARDs biologici, l'astenia si associa ad assenteismo, presentismo e perdita di produttività, contribuendo all'impatto sociale determinato della malattia (12). Come l'astenia, i disturbi cognitivi presentati dai pazienti affetti da AR influiscono sullo svolgimento delle comuni attività quotidiane; inoltre, i deficit cognitivi hanno un notevole impatto sull'aderenza al trattamento della malattia e sulla pianificazione delle azioni volte alla gestione della malattia stessa (13). Una revisione sistematica della letteratura, recentemente pubblicata da Meade et al., che ha preso in considerazione 15 studi, ha evidenziato come i pazienti affetti da AR presentino una ridotta performance cognitiva rispetto ai soggetti sani, in particolare per quanto concerne i domini di funzione verbale, memoria e attenzione (14). Tuttavia, allo stato attuale non vi sono dati univoci sulla prevalenza e sulla gravità di tali disturbi, né sul coinvolgimento di specifici domini e sul loro effettivo impatto sulla qualità di vita. Tale incertezza deriva da numerosi fattori: le ridotte dimensioni delle coorti studiate, l'inclusione di un limitato set di domini cognitivi e le differenti metodologie di valutazione impiegate (14). Per quanto concerne la loro prevalenza, i dati della letteratura evidenziano come circa il 30% dei pazienti affetti da AR presenti disturbi cognitivi (14). In uno studio del 2004, che prevedeva un'analisi trasversale caso-controllo su 40 pazienti affetti da AR e 40 controlli sani, si osservava la presenza di alterazioni cognitive nel 30% dei pazienti, prevalenza significativamente più alta rispetto ai controlli sani (8%) (15). Analogamente, uno studio condotto più recentemente su un'ampia coorte di pazienti (N=115) ha confermato il dato di prevalenza: l'applicazione di una batteria neuropsicologica modificata da quella suggerita dall'American College of Rheumatology per la valutazione dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES), mostrava la presenza di disturbi cognitivi nel 31% dei pazienti affetti da AR (16).

Relativamente ai diversi domini cognitivi coinvolti, si evidenzia un prevalente coinvolgimento a carico di memoria, abilità visuo-spaziali e fluenza verbale. Un primo studio del 2004 evidenziava la compromissione dei domini relativi a fluenza verbale, memoria logica e a breve termine (15). Shin et al. hanno evidenziato una compromissione dei differenti domini analizzati variabile dall'8% (fluenza verbale) al 29% (abilità visuospaziali, memoria) dei soggetti (16). Infine, lo studio condotto da Bartolini et al. su una coorte di 30 pazienti affetti da AR ha evidenziato la presenza di alterazioni delle abilità visuo-spaziali nel 71% dei soggetti valutati: l'alterazione dei domini cognitivi si associava al riscontro di ipoperfusione a carico dei lobi frontali e parietali, evidenziata mediante SPECT cerebrale, e al riscontro di alterazioni a carico della sostanza bianca alla RMN (17). Negli studi condotti finora è stata valutata anche l'associazione fra la presenza di disturbi cognitivi e le caratteristiche di malattia. Nello studio di Shin et al. l'analisi multivariata identificava quali fattori predittivi per disturbi cognitivi l'impiego di glucocorticoidi (GC) e la presenza di fattori rischio cardiovascolari (OR 2.9 e 1.6, rispettivamente); inoltre, un basso livello di educazione e un basso reddito si associavano in maniera significativa alla presenza di tali disturbi (OR 6.18 e 7.12, rispettivamente) (16).

Appare particolarmente interessante il ruolo dell'assunzione di GC come fattore predittivo, nonostante il basso dosaggio medio quotidiano assunto dalla popolazione studiata (2.1mg/die) (16). Questo risultato è comunque in linea con quanto precedentemente descritto: alti livelli circolanti di cortisolo risultano infatti associati a minore *performance* cognitiva (18). Inoltre, anche una singola dose di GC (nello specifico desametasone) o una terapia di breve durata sembrerebbero in grado di influenzare significativamente il dominio della memoria (19).

Per quanto concerne i fattori di rischio cardiovascolari, come noto essi svolgono un ruolo predittivo nello sviluppo di alterazioni cognitive, con particolare riferimento alle funzioni esecutive (20, 21). L'AR è associata a un maggior rischio di morbilità e mortalità cardiovascolare: di conseguenza è possibile ipotizzare che fattori di rischio cardiovascolari, quali ipertensione, dislipidemia, obesità, abitudine tabagica, possano determinare un aumento dell'incidenza di disturbi cognitivi in corso di AR. Inoltre, i GC, favorendo la patologia cardiovascolare, potrebbero svolgere un'azione indiretta nel determinismo degli stessi (22, 23).

La revisione sistematica della letteratura precedentemente citata evidenzia l'associazione con altri fattori di rischio, quali età, livello di educazione, dolore, astenia e attività di malattia (14). Tali associazioni non sono state, tuttavia, sempre confermate (14).

Per quanto concerne l'associazione con l'attività di malattia, uno studio condotto da Petersen et al.

nel 2018 evidenzia una peggiore *performance* cognitiva nei pazienti con malattia attiva (definita per valori di DAS28 ≥3.3) rispetto ai pazienti con malattia controllata (DAS28 <3.2) e ai soggetti sani di controllo (24).

I meccanismi patogenetici alla base dei disturbi cognitivi in corso di AR non sono definiti, ma probabilmente tali manifestazioni derivano da una molteplicità di fattori, che agiscono di concerto nel determinismo degli stessi. In tale ambito si collocano gli studi volti a identificare biomarcatori associati a deficit neurocognitivi. In particolare, elevati livelli di proteina C reattiva (PCR) e Interleuchina 6 (IL6) sembrerebbero associati alla presenza di disturbi cognitivi nella popolazione generale e in altre patologie autoimmuni, quali il LES (25-27). Gli autori di questi studi ipotizzano che lo stato infiammatorio possa influenzare le abilità cognitive in modo diretto, esercitando una azione neurodegenerativa, o indiretto agendo a livello vascolare (28). Più recentemente, lo studio condotto da Petersen e coll. nel 2015 ha evidenziato un'associazione fra alterazioni del dominio della memoria e differenti subset linfocitari; in particolare, una ridotta performance in termini di memoria risultava associata a espansione delle cellule T CD8+CD28– e alla riduzione delle cellule B CD3-CD19+ (29). Lo stesso gruppo di ricerca ha recentemente confermato tali dati su una più ampia coorte di pazienti (N=102), osservando una percentuale di cellule B immature significativamente più ampia nei soggetti con ridotta performance cognitiva. Inoltre, il rapporto fra Th17 e Treg è risultato essere predittivo di deficit cognitivo in termini di memoria. Infine, la percentuale di cellule T attivate e i livelli di IL-2, NKT e IL-6 risultavo predittivi di ridotta performance in termini di attenzione e funzioni esecutive (24). Questi risultati sono in accordo con i dati della letteratura che evidenziano una associazione fra cellule del sistema immunitario, citochine pro-infiammatorie e lo sviluppo di disturbi cognitivi in modelli animali, in popolazioni di età avanzata e pazienti affetti da disordini neuropsichiatrici e malattia di Alzheimer (30).

Il riscontro di disturbi cognitivi nel 30% dei pazienti con AR suggerirebbe la necessità di eseguire uno screening allo scopo di identificare precocemente l'esordio di tali manifestazioni. Tuttavia, allo stato attuale non è disponibile un metodo di valutazione sensibile e specifico, di rapida esecuzione, applicabile nella pratica clinica. Il gruppo di Shin et al. nel 2013 ha valutato la corrispondenza fra i risultati ottenuti mediante applicazione della batteria ACR e la presenza di disturbi neurocognitivi riportati dal paziente, mediante autocompilazione del questionario *Perceived Deficits Questionnaire* (PDQ). I risultati dello studio mostravano un'associazione significativa fra la valutazione oggettiva e quella soggettiva ottenuta mediante PDQ, che però non veniva confermata all'analisi multivariata. Inoltre, lo score ottenuto mediante il suddetto questionario risultava significativamente associato con la presenza di depressione e astenia (31). La discrepanza fra la valutazione soggettiva e quella oggettiva è stata recentemente confermata dallo studio condotto da Yoon nel 2017 su una coorte Coreana di pazienti affetti da AR (32). Sicuramente, questi studi appaiono interessanti in quanto rappresentano dei tentativi volti a valutare la possibilità di eseguire uno screening cognitivo in grado di sostituire la più complessa batteria neurocognitiva, di difficile applicazione nella pratica clinica.

In conclusione, pure essendo aspetti scarsamente considerati nella gestione quotidiana dell'AR, astenia e disturbi cognitivi sono manifestazioni di frequente riscontro che andrebbero presi maggiormente in considerazione, parallelamente alla valutazione dell'attività di malattia, per il loro contributo alla disabilità e per il loro impatto sui diversi aspetti - personali e sociali - della qualità di vita dei pazienti affetti da AR.

BIBLIOGRAFIA

1. Tournadre A, Pereira B, Gossec L, Soubrier M, Dougados M. Impact of comorbidities on fatigue in rheumatoid arthritis patients: Results from a nurse-led program for comorbidities management (COMEDRA). Joint Bone Spine. 2018; S1297-319X (18) 30138-6.
2. Nikolaus S, Bode C, Taal E, van der Laar MA. Fatigue and factors related to fatigue in rheumatoid arthritis: a systematic review. Arthritis Care Res. 2013; 65: 1128-46.
3. Basu N, Jones GT, Macfarlane GJ, Druce KL. Identification and Validation of Clinically Relevant Clusters of Severe Fatigue in Rheumatoid Arthritis. Psychosom Med. 2017; 79: 1051-8.
4. Twigg S, Henson EMA, Freeston J et al. Effect of Fatigue, Older Age, Higher Body Mass Index, and Female Sex on Disability in Early Rheumatoid Arthritis in the Treatment-to-Target Era. Arthritis Care Res. 2018; 70: 361-8.
5. Madsen SG Danneskiold-Samsøe B, Stockmarr A, Bartels EM. Correlations between fatigue and disease duration, disease activity, and pain in patients with

rheumatoid arthritis: a systematic review. Scand J Rheumatol. 2016; 45: 255-61.
6. Louati K and Berenbaum F. Fatigue in chronic inflammation - a link to pain pathways. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 254.
7. Walter MJM, Kuijper TM, Hazes JMW, Weel AE, Luime JJ. Fatigue in early, intensively treated and tight-controlled rheumatoid arthritis patients is frequent and persistent: a prospective study. Rheumatol Int. 2018; 38: 1643-50.
8. Katz P. Causes and consequences of fatigue in rheumatoid arthritis. Curr Opin Rheumatol. 2017; 29: 269-76.
9. Almeida C, Choy EH, Hewlett S, et al. Biologic interventions for fatigue in rheumatoid arthritis. Cochrane Datbase Syt Rev. 2016; 6: CD008334.
10. Ishida M, Kuroiwa Y, Yoshida E, et al, Residual symptoms and disease burden among patients with rheumatoid arthritis in remission or low disease activity: a systematic literature review.Mod Rheumatol. 2018; 28: 789-99.
11. Fautrel B. Alten R, Kirkham B, et al. Call for action: how to improve use of patient-reported outcomes to guide clinical decision making in rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2018; 38: 935-947.
12. Druce K, Aikman L, Dilleen M, Burden A, Szczypa P, Basu N. Fatigue independently predicts different work disability dimensions in etanercept-treated rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis patients. Arhtritis Res Ther. 2018; 20: 96.
13. Abeare CA, Cohen JL, Axelrod BN, Leisen JC, Mosley-Williams A, Lumley MA. Pain, executive functioning, and affect in patients with rheumatoid arthritis. Clin J Pain. 2010; 26: 683-9.
14. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. Arthritis Care Res (Hoboken). 2018; 70: 39-52.
15. Appenzeller S, Bertolo MB, Costallat LT. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2004; 26: 339-43.
16. Shin SY, Katz P, Wallhagen M, Julian L. Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2012; 64: 1144-50.
17. Bartolini M, Candela M, Brugni M, et al. Are behaviour and motor performances of rheumatoid arthritis patients influenced by subclinical cognitive impairments? A clinical and neuroimaging study. Clin Exp Rheumatol. 2002; 20: 491-7.
18. Belanoff JK, Gross K, Yager A, Schatzberg AF. Corticosteroids and cognition. J Psychiatr Res. 2001; 35: 127-45.
19. Wolkowitz OM, Reus VI, Weingartner H, et al. Cognitive effects of corticosteroids. Am J Psychiatry. 1990; 147: 1297-303.
20. Knopman D, Boland LL, Mosley T, et al. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. Neurology 2001; 56: 42-8.
21. Meyer JS, Rauch GM, Rauch RA, Haque A, Crawford K. Cardiovascular and other risk factors for Alzheimer's disease and vascular dementia. Ann N Y Acad Sci. 2000; 903: 411-23.
22. Mazzantini M, Talarico R, Doveri M, et al. Incident comorbidity among patients with rheumatoid arthritis treated or not with low-dose glucocorticoids: a retrospective study. J Rheumatol. 2010; 37: 2232-6.
23. Panoulas VF, Douglas KM, Stavropoulos-Kalinoglou A, et al. Long-term exposure to medium-dose glucocorticoid therapy associates with hypertension in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2008; 47: 72-5.
24. Petersen LE, Baptista TSA, et al. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: role of lymphocyte subsets, cytokines and neurotrophic factors. Clin Rheumatol. 2018; 37: 1171-81.
25. Gimeno D, Kivimäki M, Brunner EJ, et al. Associations of C-reactive protein and interleukin-6 with cognitive symptoms of depression: 12-year follow-up of the Whitehall II study. Psychol Med. 2009; 39: 413-23.
26. Yaffe K, Lindquist K, Penninx BW, et al. Inflammatory markers and cognition in well-functioning African-American and white elders. Neurology. 2003; 6: 76-80.
27. Shucard JL, Gaines JJ, Ambrus J Jr, Shucard DW. C-reactive protein and cognitive deficits in systemic lupus erythematosus. Cogn Behav Neurol. 2007; 20: 31-7.
28. Dziedzic T. Systemic inflammatory markers and risk of dementia. Am J Alzheimers Dis Other Demen. 2006; 21: 258-62.
29. Petersen LE, Grassi-Oliveira R, Siara T, et al. Premature immunosenescence is associated with memory dysfunction in rheumatoid arthritis. Neuroimmunomodulation. 2015; 22: 130-7.
30. Pellicano C, Assogna F, Piras F, Caltagirone C, Pontieri FE, Spalletta G. Regional cortical thickness and cognitive functions in non-demented Parkinson's disease patients: a pilot study. Eur J Neurol. 2012; 19: 172-5.
31. Shin SY, Julian L, Katz P. The relationship between cognitive function and physical function in rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2013; 40: 236-43.
32. Yoon BY, Lee JH, Shin SY. Discrepancy between subjective and objective measures of cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. Rheumatol Int. 2017; 37: 1635-41.

FREQUENCY AND PREDICTORS OF SUSTAINED REMISSION IN PATIENTS WITH EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS TREATED WITH CONVENTIONAL SYNTETIC DISEASE MODIFYING DRUGS

L. DE STEFANO, G. ZANFRAMUNDO, S. BUGATTI, F. BENAGLIO, G. SAKELLARIOU, A. MANZO, C. MONTECUCCO, R. CAPORALI

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

Objectives. The management of patients with early rheumatoid arthritis (RA) should be aimed at reaching the target of disease remission as soon as possible. In order to prevent joint damage and disability, and eventually allow treatment withdrawal, the state of disease remission should be also maintained. Here we investigated the prevalence and predictors of sustained remission in patients with early RA treated with conventional synthetic disease anti-rheumatic drugs (csDMARDs).

Methods. We evaluated 533 RA patients from the Pavia early arthritis inception cohort not in remission at baseline with at least 24 months of follow-up. Patients had arthritis of short duration (<12 months of symptoms) and were treatment-naïve at presentation. After diagnosis, patients were initiated a treat-to-target regimen with methotrexate aiming at low disease activity according to the 28-joint disease activity score (DAS28 <3.2), and were seen at regular intervals (2 months in the first 6 months, then trimestrally). Point remission was defined as the achievement of DAS28 remission (<2.6) or SDAI (simplified disease activity index) remission (<3.3) at any time point within the first 12 months. Sustained remission was defined as mean DAS28 <2.6 and mean SDAI <3.3 in the 3 visits following first remission. The frequency and predictors of point remission and sustained remission were analyzed by Cox and binary regression respectively.

Results. 287/533 (53.9%) patients achieved point DAS28 remission and 234/533 (43.9%) point SDAI remission. Independent predictors of point DAS28 remission were male gender (HR [95% CI] 1.84 [1.36-2.50]), shorter symptoms' duration (HR [95% CI] 0.99 [0.98-0.99], a lower tender joint count at baseline (HR [95% CI] 0.97 [0.94-0.99]), better functional status (HR [95% CI] 0.74 [0.59-0.94]), absence of radiographic erosions (HR [95% CI] 1.52 [1.06-2.20]) and use of

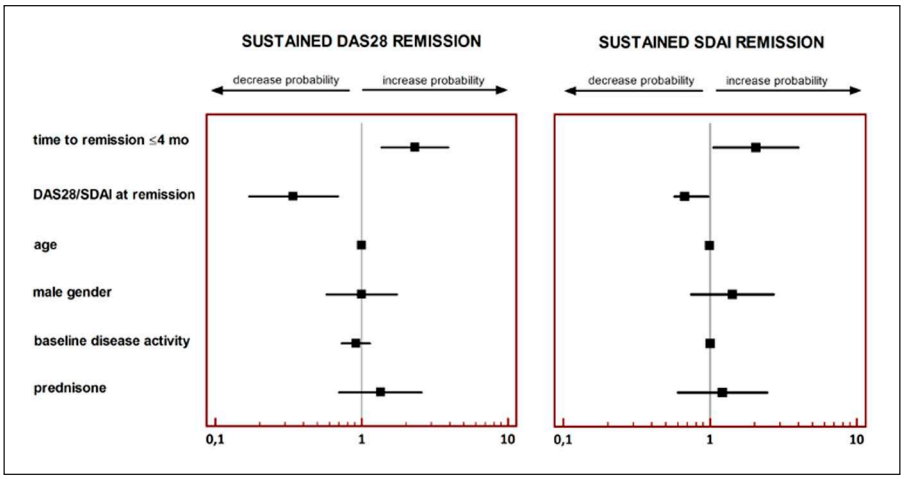


Figura 1

prednisone (HR [95% CI] 1.51 [1.36-1.74]). The same predictors were confirmed for point SDAI remission. Irrespective of the criterion, remission was maintained by only half of the patients at follow-up, resulting in sustained remission rates of 28% for DAS28 and 19% for SDAI in the entire cohort. At multivariate analysis, independent predictors of sustained remission according to either the DAS28 or the SDAI were lower time to achieve remission and deeper remission, whilst demographic factors, baseline disease activity and use of prednisone were not significant (Fig. 1). Using ROC curve analysis, the best discriminative ability for sustained remission were time to remission 4 months, DAS28 at remission 2.2 and SDAI at remission 1.

Conclusions. Despite early diagnosis and prompt institution of goal-steered treatment strategies with csDMARDs, only a minority of RA patients experience sustained remission. Remission is more likely to be maintained if the target is attained rapidly after treatment institution and if joint and systemic inflammation are effectively suppressed.

Keywords: *Early arthritis, Sustained remission, Predictors.*

A BAYESIAN NETWORK META-ANALYSIS OF EFFICACY OF BIOLOGICS AND SMALL MOLECULES IN EARLY RHEUMATOID ARTHRITIS

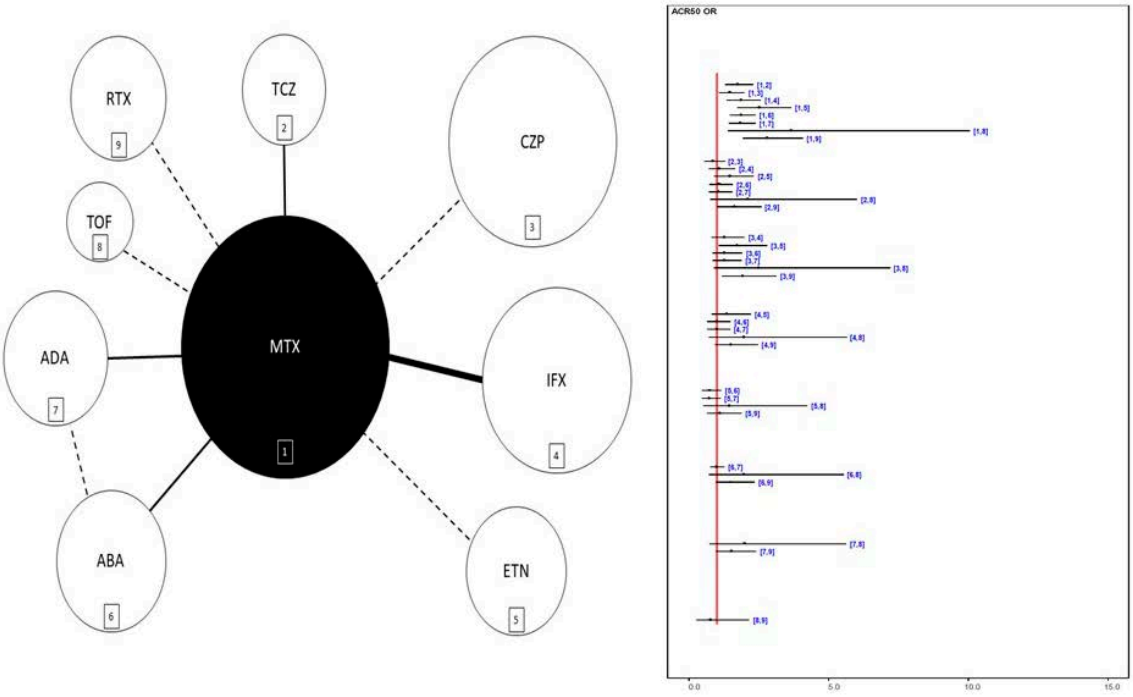
V. VENERITO, G. LOPALCO, F. CACCIAPAGLIA, M. GIANNINI, F. IANNONE

Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantations, University of Bari

Background. The current paradigm in the management of Rheumatoid Arthritis (RA) is to treat patients in the early stage of the disease (ERA). Prior meta-analysis based mixed treatment comparisons (MTCs) to identify the most effective drugs in ERA are biased by the wide "window" of early definition, ranging from 6 months to 2 years. Aim of this study was to estimate through a Bayesian Network Meta-Analysis which biologics or small molecules are more likely to determine a good clinical response in ERA patients with disease duration <1 year.

Methods. In compliance with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses statement, Randomized Controlled Trials (RCTs) of biologic agents and small molecules in combination with MTX to treat patients affected with ERA lasting <1 year were searched through MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, and Clinicaltrials.gov between 1990 and September 2017. The outcome of interest was the achievement of American College of Rheumatology (ACR) 50% and ACR 70% response at 1 year. WinBUGS 1.4 software (MRC Biostatistics Unit, Cambridge, UK) was used to perform the analyses, using a fixed-effect model.

Results. Fourteen studies were included in the analysis. Tofacitib (64.83%) followed by Etaner-



cept (23.26%) were the drugs with the highest probability of achieving ACR50 response. Rituximab showed the highest probability of inducing ACR70 response (52.81%) followed by Etanercept (26.85%).

Conclusions. This is the first MTC involving only RCTs on ERA patients with disease duration <1 year. Tofacitinib and Rituximab were the drugs ranked first in inducing ACR50 and ACR70 response, respectively.

Keywords: *Network Meta-Analysis, Early Rheumatoid Arthritis, Biologics.*

CASI DIFFICILI

Moderatori: G.D. Sebastiani (Roma)*, S. Stisi* (Benevento)

- Rachialgia febbrile in spondiloartrite psoriasica
  Relatore: *F. Salaffi* (Jesi, AN)
  Discussant: *M. Carozzi* (Ancona)

- Toracoalgia e dispnea acuta in paziente con artrite reumatoide
  Relatore: *M. Carotti* (Ancona)
  Discussant: *F. Salaffi* (Jesi, AN)

- Quando il problema non è solo il lupus: infezioni da citomegalovirus nel LES
  Relatore: *A. Iuliano* (Roma)
  Discussant: *S. Antonelli* (Roma)

- La gestione reumatologica delle emergenze in ICU:
  il caso delle dermatomiositi anti-MDA5 positive
  Relatore: *G. Zanframundo* (Pavia)
  Discussant: *L. Cavagna* (Pavia)

RACHIALGIA FEBBRILE IN SPONDILOARTRITE PSORIASICA

F. SALAFFI

Jesi, AN

Non pervenuto.

TORACOALGIA E DISPNEA ACUTA IN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE

M. CAROTTI

Ancona

Non pervenuto.

QUANDO IL PROBLEMA NON È SOLO IL LUPUS: INFEZIONI DA CITOMEGALOVIRUS NEL LES

A. IULIANO, S. ANTONELLI

U.O.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma

Le infezioni sono la seconda causa di morte nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (1) e le infezioni opportunistiche più probabili nei pazienti affetti da LES sono quelle da Herpes Zooster e Cytomegalovirus (CMV).
L'infezione da CMV è ubiquitaria; dopo il primo contatto il virus persiste nelle cellule umane con possibilità di riattivazione soprattutto quando sussiste immunosoppressione. L'infezione da CMV è particolarmente compromettente per i pazienti affetti da LES sia perchè di difficile gestione terapeutica sia perchè potrebbe mimare un flare di malattia. Le raccomadazioni EULAR indicano la necessità di uno screening per CMV nei pazienti affetti da LES prima dell'inizio di una terapia immunosoppressiva (1) ma non esistono linee guida sulla gestione della infezione da CMV in questi pazienti.
Sarebbe opportuno effettuare la profilassi da CMV in tutti i pazienti affetti da LES che sono sottoposti a terapia immunosoppressiva con positività CMV alla PCR. I farmaci che si possono usare nella profilassi di infezione da CMV nei pazienti affetti da LES sono ganciclovir, valganciclovir e valaciclovir.
Presso la UOSD Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini di Roma abbiamo seguito 4 casi di pazienti affetti da LES che hanno sviluppato una infezione da CMV. Dalla nostra piccola casistica è emerso che i pazienti affetti da LES hanno manifestato l'infezione soprattutto con febbre, diarrea e sintomi respiratori. Questi sintomi sono stati isolatamente presenti o in combinazione. Le analisi di laboratorio hanno evidenziato leucopenia, incremento delle transaminasi, iponatriemia. I pazienti hanno eseguito prelievo per CMV-PCR anche quando la sierologia per CMV è risultata negativa. I pazienti sono stati trattati con ganciclovir quando la viremia è risultata alta, con conseguente risoluzione della sintomatologia.

BIBLIOGRAFIA

1. Cervera R, Khamashta MA, Font J, Sebastiani GD, Gil A, Lavilla P, Mejía JC. European Working Party on Systemic Lupus Erythematosus. 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. Mosca M, Tani C, Aringer M, Bombardieri S, Boumpas D, Brey R, et al. European League Against Rheumatism recommendations for monitoring patients with systemic lupus erythematosus in clinical practice and in observational studies. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 1269-74.

LA GESTIONE REUMATOLOGICA DELLE EMERGENZE IN ICU: IL CASO DELLE DERMATOMIOSITI ANTI-MDA5 POSITIVE

G. ZANFRAMUNDO, F. MOTTA, F. LOCATELLI, I. CHIAPPAROLI, F. BOBBIO-PALLAVICINI, C. MONTECUCCO, L. CAVAGNA

Unità Operativa di Reumatologia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Il decorso delle malattie reumatiche può spesso complicarsi con delle manifestazioni acute potenzialmente letali che rendono necessario il ricovero in unità di terapia intensiva (ICU) per permettere la stabilizzazione e la regressione del quadro clinico. Tali manifestazioni possono essere legate direttamente (esacerbazione o esordio) o indirettamente (infezione secondarie alla terapia immunosoppressiva instaurata, effetti collaterali dei farmaci) alla malattia di base. Tra i vari apparati interessati, il polmone è sicuramente il bersaglio principale di queste manifestazioni, in termini di frequenza e di impatto prognostico (1-3). Un aspetto particolare osservabile in ICU sono le manifestazioni polmonari in corso di miopatia infiammatoria idiopatica (IIM). Al momento, per quanto ci risulta, soltanto due studi hanno fornito una descrizione di coorti di pazienti affetti esclusivamente da IIM ed ammessi in ICU (4, 5). Nella coorte più numerosa, costituita da 102 pazienti, le cause di accesso sono state di natura infettiva polmonare nel 38%, legate ad isolata esacerbazione di IIM nel 27,5%, (prettamente interstiziopatia polmonare rapidamente progressiva, RP-ILD 87,5% dei casi) e miste nel 27,5%; il 95% dei pazienti è stato sottoposto a ventilazione meccanica invasiva e la mortalità complessiva è stata del 79,4%. La presenza di una dermatomiosite, nella sua variante amiopatica (CADM) in particolare, ancora di più se positiva per gli anticorpi anti-MDA5 (melanoma differentiation-associated gene 5), ha mostrato di essere il principale fattore prognostico negativo in questi pazienti (5-8). Purtroppo, i principali studi effettuati (4, 5) presentano il limite di non riportare la specificità anticorpale dei pazienti esaminati, con pertanto un importantissimo bias. Il fatto che alcuni autori stimino la prevalenza degli anticorpi anti-MDA5 in corso di CADM si attesti intorno al 50-70% (9), non è tuttavia sufficiente per dare un'idea del problema, dato che il rischio di non identificare questi pazienti in caso di esordio diretto in ICU è tangibile e reale. Tuttavia, secondo due metanalisi (11, 13), la prevalenza di RP-ILD nelle IIM è risultata essere circa 20 volte superiore rispetto ai pazienti affetti da PM/DM MDA5-negativa e la sopravvivenza a sei mesi di pazienti si attesta intorno al 40-45%. Oltretutto, gli anticorpi anti-MDA5 delineano un fenotipo clinico di CADM che comprende, oltre la citata RP-ILD, anche severe manifestazioni cutanee (fenomeno di Raynaud, ulcere cutanee, papule di Gottron) (10-12). I dati preliminari a nostra disposizione, derivanti da una coorte multicentrica internazionale, sembrano confermare la gravità di questo fenotipo clinico: su 127 pazienti MDA5 positivi, 24 (19%) hanno sviluppato un'insufficienza respiratoria secondaria a RP-ILD che ha richiesto ricovero in ICU. La mortalità di questo sottogruppo di pazienti è stata del 71%. Oltretutto, la terapia medica della RP-ILD non è ben codificata, le maggiori evidenze a nostra disposizione sono a favore di una terapia di combinazione tra alte dosi di steroide, inibitori della calcineurina e ciclofosfamide ev (14, 15), anche se ultimamente l'attenzione si sta spostando sull'impiego del Rituximab (16-18) e della plasmaferesi in associazione (19), come anche delle immunoglobuline e.v. a alte dosi (20). La gestione di questi pazienti in ICU risulta particolarmente complessa per diverse ragioni. Innanzitutto la patologia di base, risulta essere particolarmente aggressiva e farmaco-resistente, richiedendo quindi terapia immunosoppressiva di combinazione ad alte dosi (14, 15); questo, predispone i pazienti a sviluppare infezioni severe e spesso fatali (5), non sempre però di facile identificazione. Un altro aspetto da considerare è il danno potenzialmente

arrecabile attraverso la ventilazione meccanica. I dati a nostra disposizione, infatti, per quanto perlopiù derivanti da studi effettuati sulla fibrosi polmonare idiopatica (IPF) e sulla sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), evidenziano come la ventilazione meccanica in questi pazienti sia legata ad una cattiva prognosi anche a causa di un potenziale danno iatrogeno da barotrauma. Il ricorso ad una ventilazione controllata, con basso volume tidalico, dal canto suo, non sempre garantisce adeguati scambi respiratori (21-23). L'ossigenazione extracorporea (ECMO), d'altra parte, si è rivelata utile nei casi di ARDS secondaria ad ILD solo per quei pazienti candidabili a trapianto polmonare, mentre non sembra avere alcun impatto sulla prognosi per i pazienti non candidabili a trapianto (23-25), anche se alcuni case report riportano esperienze contrastanti (26, 27). Inoltre, studi su trapianto polmonare in pazienti affetti da dermatomiosite MDA5 positiva sono del tutto assenti, ma esistono invece case report di trapianto polmonare in PM/DM, ed in un solo caso è stata riferita una recidiva di malattia su polmone trapiantato (28-31). Da quanto detto appare evidente come sia indispensabile spendersi maggiormente nel precoce riconoscimento di questa entità clinica e nell'individuazione di protocolli terapeutici adeguati affinché, sfruttando al meglio le potenzialità delle terapie mediche a nostra disposizione (16-20), di metodiche come l'ECMO e, in ultima istanza, del trapianto polmonare, si possa migliorare la prognosi di prognosi di questi pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Quintero OL, Rojas-Villarraga A, Mantilla RD, Anaya J-M. Autoimmune diseases in the intensive care unit. An update. Autoimmun Rev. 2013; 12: 380-95.
2. Dumas G, Géri G, Montlahuc C, Chemam S, Dangers L, Pichereau C, et al. Outcomes in Critically Ill Patients With Systemic Rheumatic Disease. Chest. 2015; 148: 927-35.
3. Janssen NM, Karnad DR, Guntupalli KK. Rheumatologic diseases in the intensive care unit: epidemiology, clinical approach, management, and outcome. Crit Care Clin. 2002; 18: 729-48.
4. Sherer Y, Shepshelovich D, Shalev T, Haviv Y, Segal E, Ehrenfeld M, et al. Outcome of patients having dermatomyositis admitted to the intensive care unit. Clin Rheumatol. 2007; 26: 1851-5.
5. Peng J-M, Du B, Wang Q, Weng L, Hu X-Y, Wu C-Y, et al. Dermatomyositis and Polymyositis in the Intensive Care Unit: A Single-Center Retrospective Cohort Study of 102 Patients. PLoS One. 2016; 11: e0154441
6. Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, et al. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum. 2005; 52: 1571-6.
7. Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, Cavazzana I, Tincani A, Selmi C, et al. Prevalence and clinical significance of anti-MDA5 antibodies in European patients with polymyositis/dermatomyositis. Clin Exp Rheumatol. 2014; 32: 891-7.
8. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Balada E, Vilardell-Tarres M, et al. Anti-MDA5 antibodies in a large Mediterranean population of adults with dermatomyositis. J Immunol Re. 2014; 2014: 290797.
9. Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ. Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. Arthritis Res Ther. 2011; 13: 209.
10. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EKL. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2017; 52: 1-19.
11. Chen Z, Cao M, Plana MN, Liang J, Cai H, Kuwana M, et al. Utility of Anti-Melanoma Differentiation-Associated Gene 5 Antibody Measurement in Identifying Patients With Dermatomyositis and a High Risk for Developing Rapidly Progressive Interstitial Lung Disease: A Review of the Literature and a Meta-Analysis: Anti-MDA5 and Identifying RP-ILD in DM. Arthritis Care Res. 2013; 65: 1316-24.
12. Moghadam-Kia S, Oddis CV, Sato S, Kuwana M, Aggarwal R. Antimelanoma Differentiation-associated Gene 5 Antibody: Expanding the Clinical Spectrum in North American Patients with Dermatomyositis. J Rheumatol. 2017; 44: 319-25.
13. Li J, Liu Y, Li Y, Li F, Wang K, Pan W, et al. Associations between anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody and demographics, clinical characteristics and laboratory results of patients with dermatomyositis: A systematic meta-analysis. J Dermatol. 2018; 45: 46-52.
14. Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Recent Treatment of Interstitial Lung Disease with Idiopathic Inflammatory Myopathies. Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med. 2015; 9: S23313.
15. Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, et al. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A, and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. J Rheumatol. 2005; 32: 1719-26.
16. So H, Wong VTL, Lao VWN, Pang HT, Yip RML. Rituximab for refractory rapidly progressive interstitial lung disease related to anti-MDA5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. Clin Rheumatol. 2018; 37: 1983-9.
17. Hisanaga J, Kotani T, Fujiki Y, Yoshida S, Takeuchi T, Makino S. Successful multi-target therapy including

rituximab and mycophenolate mofetil in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive rapidly progressive interstitial lung disease with clinically amyopathic dermatomyositis. Int J Rheum Dis. 2017; 20: 2182-5.
18. Koichi Y, Aya Y, Megumi U, Shunichi K, Masafumi S, Hiroaki M, et al. A case of anti-MDA5-positive rapidly progressive interstitial lung disease in a patient with clinically amyopathic dermatomyositis ameliorated by rituximab, in addition to standard immunosuppressive treatment. Mod Rheumatol. 2017; 27: 536-40.
19. Endo Y, Koga T, Suzuki T, Hara K, Ishida M, Fujita Y, et al. Successful treatment of plasma exchange for rapidly progressive interstitial lung disease with anti-MDA5 antibody-positive dermatomyositis. Medicine (Baltimore). 2018; 97: e0436
20. Hamada-Ode K, Taniguchi Y, Kimata T, Kawaguchi Y, Shimamura Y, Kuwana M, et al. High-dose intravenous immunoglobulin therapy for rapidly progressive interstitial pneumonitis accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive amyopathic dermatomyositis. Eur J Rheumatol. 2015; 2: 83-5.
21. Fernández-Pérez ER, Yilmaz M, Jenad H, Daniels CE, Ryu JH, Hubmayr RD, et al. Ventilator Settings and Outcome of Respiratory Failure in Chronic Interstitial Lung Disease. Chest. 2008; 133: 1113-9.
22. Gonçalves AF, Campainha S, Nogueira C, Costa F, Castelões P, Neves S. Interstitial lung disease in the intensive unit care setting. Rev Port Pneumol Engl Ed. 2016; 22: 179-80.
23. Marchioni A, Tonelli R, Ball L, Fantini R, Castaniere I, Cerri S, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: lessons learned from acute respiratory distress syndrome? Crit Care. 2018; 22: 80.
24. Trudzinski FC, Kaestner F, Schäfers H-J, Fähndrich S, Seiler F, Böhmer P, et al. Outcome of Patients with Interstitial Lung Disease Treated with Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193: 527-33.
25. Moerer O, Quintel M. Bridge or Abyss: Extracorporeal Membrane Oxygenation for Acute Respiratory Failure in Interstitial Lung Disease. Am J Respir Crit Care Med. 2016; 193: 474-6.
26. Gonçalves-Venade G, Lacerda-Príncipe N, Roncon-Albuquerque R, Paiva JA. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Refractory Severe Respiratory Failure in Acute Interstitial Pneumonia: Thoughts and Progress. Artif Organs. 2018; 42: 569-74.
27. Huang J, Liu C, Zhu R, Su Y, Lin J, Lu J, et al. Combined usage of extracorporeal membrane oxygenation and double filtration plasmapheresis in amyopathic dermatomyositis patient with severe interstitial lung disease: A case report. Medicine (Baltimore). 2018; 97: e10946.
28. Arboleda R, Gonzalez O, Cortes M, Perez-Cerda F. Recurrent polymyositis-associated lung disease after lung transplantation. Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2015; 20: 560-2.
29. Kim J, Kim YW, Lee SM, Kim YS, Kim YT, Song YW. Successful lung transplantation in a patient with dermatomyositis and acute form of interstitial pneumonitis. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27: 168-9.
30. Shoji T, Bando T, Fujinaga T, Okubo K, Yukawa N, Mimori T, et al. Living-donor lobar lung transplantation for interstitial pneumonia associated with dermatomyositis. Transpl Int. 2010; 23: e10-1.
31. Selva-O'Callaghan A, Labrador-Horrillo M, Muñoz-Gall X, Martínez-Gomez X, Majó-Masferrer J, Solans-Laque R, et al. Polymyositis/dermatomyositis-associated lung disease: analysis of a series of 81 patients. Lupus. 2005; 14: 534-42.

SABATO 24 NOVEMBRE 2018

SIMPOSIO CONGIUNTO SIR-F.I.R.M.A (FORUM INTERDISCIPLINARE PER LA RICERCA NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI): COSA FARE DAVANTI A UN TEST PER AUTOANTICORPI POSITIVO

Moderatori: R. Gerli (Perugia)*, R.A. Sinico* (Monza)

- Update della task force EULAR sui test diagnostici per le malattie autoimmunitarie sistemiche
  Relatore: *C.B. Chighizola* (Milano)

- Nuovi profili autoanticorpali della diagnostica nelle malattie autoimmunitarie sistemiche
  Relatore: *N. Bizzaro* (Udine)

- Autoanticorpi: casi clinici interattivi
  Relatore: *F. Franceschini* (Brescia)

COMUNICAZIONI

- Anti-pentraxin-3 autoantibodies in ANCA-associated vasculitis
  R. Padoan, M. Felicetti, A. Ghirardello, M. Beggio, A. Doria, F. Schiavon (Padova)

UPDATE DELLA TASK FORCE EULAR SUI TEST DIAGNOSTICI PER LE MALATTIE AUTOIMMUNITARIE SISTEMICHE

C.B. CHIGHIZOLA

Laboratorio Sperimentale di Ricerche ImmunoReumatologiche, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, U.O. Medicina Generale ad indirizzo Immunologico e Reumatologico, Ospedale San Luca, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano, Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano

Gli autoantianticorpi sono tra i principali biomarcatori in reumatologia: non solo offrono al clinico un prezioso ausilio per la diagnosi e la subclassificazione delle malattie reumatiche, ma permettono anche di definire la prognosi e di monitorare l'attività di malattia e la risposta alla terapia. Le diverse metodiche di laboratorio storicamente utilizzate per identificare gli autoanticorpi presentano numerose limitazioni, come la variabilità, l'eterogeneità dei valori di cut-offs e la mancanza di adeguato materiale di riferimento per la calibrazione. Nel corso degli ultimi anni, data la notevole importanza di questi biomarcatori in reumatologia, sono state sviluppate nuove metodiche per l'identificazione degli autoanticorpi, dotate di una sempre maggiore riproducibilità. In questi nuovi scenari, è necessario aggiornare le indicazioni per la richiesta e l'interpretazione degli autoanticorpi, evidenziando le peculiarità di ciascuna metodica. Stante tale necessità di aggiornamento, il prof. Pier Luigi Meroni ed il prof. Johan Rönnelid hanno promosso la creazione di una task force nell'ambito della Società Europea di Reumatologia, l'EULAR. Tale task force si propone di revisionare la letteratura ad oggi disponibile, formulando delle indicazioni basate sull'evidenza circa la ricerca e l'interpretazione degli autoanticorpi clinicamente rilevanti in reumatologia, al fine ultimo di evitare diagnosi scorrette ed ottimizzare la cura dei pazienti e la gestione delle risorse. La formulazione di nuove linee guida EULAR sarà inoltre utile per la validazione del materiale di riferimento, nonché per la formazione di medici e laboratoristi. Esperti di riferimento nel campo dell'autoimmunità sono stati coinvolti in questa task force; il lavoro è condotto secondo le procedure standardizzate EULAR (1). In particolare, il pannello di esperti comprende anche un epidemiologo clinico e un biostatistico; due fellows si occupano della revisione della letteratura. In base ai risultati della metaanalisi condotta sulla letteratura selezionata, si produrranno raccomandazioni preliminari, che saranno discusse e votate dal pannello di esperti. Si arriverà così alle raccomandazioni finali, accompagnate dal livello di evidenza e dal grado della raccomandazione.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.

NUOVI PROFILI AUTOANTICORPALI NELLA DIAGNOSI DELLE MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

N. BIZZARO[1], R. TOZZOLI[2]

[1]Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale San Antonio, Tolmezzo, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine;
[2]Laboratorio di Patologia Clinica, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Azienda Ospedaliera S. Maria degli Angeli, Pordenone

INTRODUZIONE

Il moderno Laboratorio di autoimmunologia è caratterizzato dalla presenza di differenti piattaforme analitiche che utilizzano metodiche manuali o tecnologie automatizzate, tutte finalizzate a rilevare e quantificare autoanticorpi circolanti.
Una sintetica classificazione di queste tecnologie si basa sul principio della molteplicità di rilevazione e distingue metodi convenzionali (monoplex) e metodi multipli (multiplex), a seconda della capacità di determinare contemporaneamente uno o più autoanticorpi (1, 2). Questi ultimi si prestano particolarmente all'esecuzione di test per profili autoanticorpali.

LE TECNOLOGIE ANALITICHE

Accanto ai consolidati metodi qualitativi (o quantitativi discreti) come l'immunofluorescenza indiretta (IFI) su cellule HEp-2 per la ricerca degli anticorpi anti-antigeni nucleocitoplasmatici (ANA) e su Crithidia luciliae per gli anticorpi anti-dsDNA, e ai metodi immunometrici quantitativi di seconda generazione (radioimmunologico, immunoenzimatico, fluoroimmunologico e immunochemiluminescente), per la ricerca degli autoanticopi anti-antigeni intracellulari specifici (cosiddetti ENA), negli ultimi anni la ricerca ha prodotto un ulteriore rapido avanzamento delle tecnologie diagnostiche dirette alla evidenziazione e quantificazione degli autoanticorpi. Le ragioni di questa rivoluzione tecnologica sono state rappresentate dall'incremento delle conoscenze sul ruolo e il significato fisiopatogenetico e diagnostico degli autoanticorpi nelle malattie autoimmuni sistemiche e organo-specifiche (autoanticorpi come criteri classificativo-diagnostici), dall'affinamento delle procedure per l'identificazione e la purificazione degli autoantigeni bersaglio della reazione autoimmune, con particolare riferimento alla tecnologia del DNA ricombinante, dall'applicazione della determinazione quantitativa degli autoanticorpi a sistemi analitici automatizzati, dall'introduzione delle tecnologie della proteomica, con possibilità di determinazione simultanea di più autoanticorpi nello stesso ambiente di reazione. La concorrenza di questi processi ha determinato nel laboratorio clinico l'avvento di una nuova era nella misurazione degli autoanticorpi, con aumento esponenziale della capacità analitica e consensuale incremento numerico delle richieste di test diagnostici per le malattie autoimmuni; ne è derivata la rapida dismissione di metodi di dosaggio tradizionali o di prima generazione a vantaggio di tecnologie automatizzate di ultima generazione (2, 3).

I TEST MULTIPLI

Convenzionalmente lo studio della risposta autoimmune è sempre stato condotto analizzando la presenza o la concentrazione dei singoli autoanticorpi nei liquidi biologici. L'obiettivo era quello di identificare pochi autoanticorpi (spesso uno solo), quali marcatori specifici di ciascuna malattia autoimmune e di attribuire ad essi un ruolo centrale nella fisiopatologia di ciascun quadro clinico.
La possibilità di misurare simultaneamente più analiti tra loro correlati consente oggi di superare alcune limitazioni dei metodi convenzionali e appare di rilevante interesse per motivi analitici (volumi di campioni, reagenti e costi contenuti), logistico-gestionali (associazione di marcatori attualmente misurati con metodologie differenti), fisiopatologici (combinazione di marcatori in profili patologia-orientati od organo-orientati) e a scopo di ricerca.
Grande rilievo sta infatti assumendo anche nel campo della diagnostica di Laboratorio delle malattie autoimmuni l'impiego di componenti micronizzati (chip o array proteici), costituiti da autoan-

tigeni legati a fasi solide di diverse caratteristiche (membrane, vetrini, microsfere, microcanali) in materiali diversi (vetro, materiali acrilici, nitrocellulosa, ecc). Si tratta di sistemi a test multipli e ad automazione parziale o completa. Tra questi, il sistema da più tempo messo a punto è quello detto addressable laser bead immunoassay (ALBIA), costituito da nanoparticelle (microsfere) di polistirene colorate; la presenza di specifici autoanticorpi legati a ciascuna microsfera viene rilevata mediante l'impiego di un coniugato fluorescente e di un citofluorimetro. Nella letteratura internazionale si sta registrando un crescente interesse per questa nuova tipologia di test come viene evidenziato dai lavori scientifici pubblicati negli ultimi anni, che evidenziano una buona concordanza con i metodi convenzionali per la determinazione degli autoanticorpi.

Da un punto di vista strettamente analitico i nuovi test multiparametrici si differenziano profondamente dai precedenti non solo per la tecnologia adottata, che permette la miniaturizzazione spinta, ma anche per la possibilità di discriminare centinaia di diversi anticorpi contemporaneamente e per i ridotti tempi di reazione.

Ciò è stato possibile quando, a partire dai primi anni del terzo millennio, sulla base dei progressi nelle sviluppo della proteomica, è diventata possibile la misurazione multipla di prodotti genici. Analogamente alle altre componenti della trascrittomica, la proteomica, intesa come scienza che studia su larga scala l'espressione, la funzione e l'interazione di proteine, consente l'analisi parallela di centinaia di differenti antigeni/anticorpi in quantità minime di fluidi biologici, con l'obiettivo di identificare e quantificare molecole trascritte dall'RNA, che sono sovra o sottoregolate in relazione ad una particolare malattia o fenotipo. Data la complessità, lo studio delle molecole coinvolte nell'attività del sistema immunitario è apparso fin dall'inizio uno dei campi ideali di applicazione delle tecniche della proteomica (4), con l'obiettivo di poter studiare l'intero processo autoimmune, anziché le sue singole componenti. Ecco dunque che sistemi diagnostici che utilizzino la proteomica per la rilevazione anticorpale multipla potrebbero giocare un ruolo cruciale permettendo l'identificazione di profili autoanticorpali malattia specifici che, associati al profilo clinico di ogni singolo paziente, potranno probabilmente consentire anche un approccio terapeutico individualizzato.

Tra i numerosi sistemi ideati per lo studio dei profili autoanticorpali delle malattie autoimmuni vanno annoverati gli array autoantigenici planari e gli array non-planari o in sospensione (2, 3, 5-7).

Tra gli array planari vanno ricordati i sistemi costituiti da microspot su vetrino, su micropiastre di polistirene o membrane di nitrocellulosa e i sistemi di immunoblot lineare che si basano sulla tecnica di Westernblot lineare (line immunoblot), con migrazione elettroforetica su membrane di nitrocellulosa; il metodo ha trovato numerose applicazioni commerciali e sono disponibili esperienze di validazione clinica dei sistemi condotte su vaste casistiche (8-12). In generale il line immunoblot presenta accuratezza diagnostica e clinica paragonabile, se non superiore, ai metodi immunometrici convenzionali.

Tra gli array non-planari sono stati messi a punto sistemi in sospensione che utilizzano microparticelle riconosciute mediante nefelometria laser (13) o fluorimetria laser in citometri a flusso (14); quest'ultima tecnologia presenta numerose applicazioni commerciali ed è stata ampiamente validata da numerosi studi clinici, condotti in tutto il mondo.

NUOVE TECNOLOGIE

Sono state recentemente introdotte in commercio nuove tecnologie multiparametriche autoanticorpali, di particolare interesse per la loro innovazione metodologica.

La tecnologia Cytobead (Generic Assays, Berlino, Germania) associa due delle metodologie descritte precedentemente (immunofluorescenza automatizzata e immunometria) e consente la determinazione di autoanticorpi per le malattie reumatiche, le vasculiti e la sindrome da antifosfolipidi; esperienze di validazione, pubblicate recentemente, evidenziano una elevata qualità analitica (15-17).

Il sistema Zenit AMidot (A. Menarini Diagnostics, Firenze, Italia) associa la tecnologia dell'IFI automatizzata, dell'immunodot e dei microarray e consente la misurazione quantitativa, mediante sistema di calibrazione incluso nel saggio, di autoanticorpi per le malattie reumatiche, le malattie autoimmuni gastro-intestinali ed epatiche.

Il sistema BluDiver (D-Tek, Mons, Belgio) consente, in completa automazione, l'esecuzione di test autoanticorpali per le malattie reumatiche, le vasculiti e la sindrome da antifosfolipidi, mediante l'impiego di pannelli predefiniti o modulabili secondo le esigenze del laboratorio, implementati

su line immunoblot. Le prime esperienze di validazione hanno fornito risultati confortanti (18).

IMPLICAZIONI CLINICHE ED ETICHE NELL'IMPIEGO DEI TEST MULTIPARAMETRICI

È molto probabile che nel prossimo futuro l'ulteriore progresso tecnologico, in particolare per le tecnologie proteomiche e lo sviluppo di microarray, cambierà sostanzialmente l'approccio diagnostico alle malattie autoimmuni. I profili di autoanticorpi costituiti da dozzine, se non centinaia di autoanticorpi, saranno in grado di definire "l'impronta digitale" autoanticorpale di ciascun paziente e identificare sottoclassi di pazienti con diverse caratteristiche prognostiche e diverse risposte terapeutiche. È chiaro che con la loro diffusione la richiesta di test autoanticorpali al Laboratorio deve cambiare da richiesta per test a richiesta per problema diagnostico: ciò può rappresentare una piccola rivoluzione colturale per il Laboratorio di autoimmunologia, sia sul piano metodologico che interpretativo e della refertazione, e implica anche una contemporanea modifica della formulazione dei tariffari delle prestazioni.

Tuttavia, è importante sottolineare che le tecnologie proteomiche devono ancora essere perfezionate e sottoposte ad adeguati protocolli di convalida. Una volta che queste tecniche siano ritenute affidabili, dovranno essere effettuati studi di validazione clinica in cui medici e patologi stabiliscano congiuntamente il potenziale delle tecniche interessate in termini di accuratezza diagnostica e impatto sull'esito clinico. Il loro uso nel laboratorio clinico non può essere attuato fino a quando i risultati di questi studi non saranno noti e confermati. In ogni caso, poiché il principio che dovrebbe sempre guidare la richiesta, il processo diagnostico e la risposta a una domanda clinica, è l'appropriatezza, la filosofia che dovrebbe essere alla base dello sviluppo di questi sistemi diagnostici è associata, da un lato, alla loro flessibilità e dall'altro all'evidenza che siano realmente in grado di rispondere a una specifica domanda clinica. Microarray generici, progettati per rispondere a un'ipotesi generica di possibile malattia autoimmune, potrebbero portare ad un aumento nel numero di risultati falsi positivi (19), con il rischio di generare diagnosi errate e una cascata di ulteriori inutili e costose indagini strumentali e di laboratorio. Quindi, anche se le scoperte tecnologiche porteranno a un cambiamento radicale nella diagnosi di laboratorio delle malattie autoimmuni nel prossimo futuro, finché il loro potenziale e le limitazioni non saranno conosciute in modo soddisfacente, l'approccio diagnostico alle malattie autoimmuni deve continuare a fare affidamento sulle tecnologie convenzionali e sugli algoritmi diagnostici raccomandati da linee guida nazionali e internazionali, che si basino su principi di appropriatezza e di evidenza clinica. Un'ultima considerazione riguarda le possibili ricadute negative sull'uso di profili autoanticorpali non mirati o eccessivamente allargati. Se infatti le tecnologie proteomiche rendono possibili attraenti applicazioni nella diagnostica autoimmunitaria, sul piano dell'appropriatezza si intravede il rischio di trovarsi di fronte a pazienti che vengono investigati, anche con diagnostiche costose e invasive, non più sulla base dei sintomi specifici, ma sulla base di un test di Laboratorio risultato anomalo e non specificatamente richiesto o necessario in base al sospetto clinico, solo perché presente nella batteria del profilo multiparametrico utilizzato.

CONCLUSIONI E PROSPETTIVE FUTURE

Sicuramente lo sviluppo delle nuove tecnologie analitiche e strumentali nell'ambito della diagnostica autoimmune ha:

- contribuito a risolvere le problematiche analitiche, indotte dal consolidamento e dall'integrazione della diagnostica di laboratorio per le patologie autoimmuni, facilitando con l'automazione l'aumento del carico di lavoro;
- garantito la diffusione di percorsi e procedure documentate, in linea con esigenze certificative e di accreditamento;
- reso più accessibile un tipo di diagnostica, peraltro assolutamente necessaria al reumatologo, prima riservata o appannaggio di pochi laboratori.

Rimangono tuttavia non risolte alcune questioni poiché, se il citato progresso ha contribuito a semplificare la fase analitica, restano altresì aperti i problemi legati alle fasi pre- e post-analitiche. Ciò rappresenta la sfida più ardua per l'autoimmunologo di laboratorio, per:

- gestire l'appropriatezza della richiesta, non solo per finalità di risparmio economico, ma soprattutto per aumentare la valenza predittiva dei singoli autoanticorpi, secondo logiche bayesane (20-25);
- governare autonomamente percorsi di approfondimento diagnostico con procedure riflesse o riflessive, se corredate di elementi clinici (26);

– rivedere e ripensare nuovi algoritmi più agili rispetto agli attuali (19);
– collaborare attivamente alla corretta interpretazione e gestione dei risultati ottenuti, anche in presenza di dati inattesi (27).

Tali considerazioni richiedono un costante impegno di formazione e informazione, la piena conoscenza delle varie tecnologie analitiche e delle cinetiche autoanticorpali, un atteggiamento di costruttiva verifica e valutazione della propria attività, il governo di ogni forma di automazione, un'attitudine al confronto multi-professionale, una disponibilità al cambiamento in ogni sua forma. Ne possono derivare grandi vantaggi di ordine economico, di tutela della salute dei cittadini, ma anche di salvaguardia e rivalutazione di ogni figura professionale operante nel Laboratorio di Autoimmunologia (28).

BIBLIOGRAFIA

1. Bizzaro N, Tozzoli R, Villalta D. Autoimmune diagnostics: the technology, the strategy and the clinical governance. Immunol Res. 2015; 61: 126-34.
2. Tozzoli R. Recent advances in diagnostic technologies and their impact in autoimmune diseases. Autoimmun Rev. 2007; 6: 334-40.
3. Tozzoli R. L'evoluzione della tecnologia e le ricadute sui percorsi diagnostici nelle malattie autoimmuni. RIMeL/IJLaM. 2006; 2: 141-50.
4. Wu T, Mohan C. Proteomic toolbox for autoimmunity research. Autoimmun Rev. 2009; 8: 595-8.
5. Fritzler MJ. Advances and applications of multiplexed diagnostic technologies in autoimmune diseases. Lupus. 2006; 15: 422-7.
6. Tozzoli R, Bizzaro N. Novel diagnostic methods for autoantibody detection. In: Shonfeld Y, Gershwin ME, Meroni PL eds. Autoantibodies. Amsterdam: Elsevier. 2006; 77-82.
7. Bizzaro N, Tozzoli R, Shoenfeld Y. Are we at a stage to predict autoimmune rheumatic diseases? Arthritis Rheum. 2007; 56: 1736-44.
8. Meheus L, van Venrooij WJ, Wiik A, Charles PJ, Tzioufas AG, Meyer O, et al. Multicenter validation of recombinant, natural and synthetic antigens used in a single multiparameter assay for the detection of specific anti-nuclear autoantibodies in connective tissue disorders. Clin Exp Rheumatol. 1999; 17: 205-14.
9. Lopez-Longo FJ, Rodriguez-Mahou M, Escalona-Monge M, González CM, Monteagudo I, Carreño-Pérez L. Simultaneous identification of various antinuclear antibodies using an automated multiparameter line immunoassay system. Lupus. 2003; 12: 623-9.
10. Pottel H, Wiik A, Locht H, Gordon T, Roberts-Thomson P, Abraham D, et al. Clinical optimization and multicenter validation of antigen-specific cut-off values on the INNO-LIA ANA update for the detection of autoantibodies in connective tissue disorders. Clin Exp Rheumatol. 2004; 22: 579-88.
11. Eissfeller P, Sticherling M, Scholz D, Hennig K, Luttich T, Motz M, et al. Comparison of different test systems for simultaneous autoantibody detection in connective tissue diseases. Ann N Y Acad Sci. 2005; 1050: 327-39.
12. Almeida González D, Cabrera de León A, Rodríguez Pérez Mdel C, Brito Díaz B, González Hernández A, et al. Efficiency of different strategies to detect autoantibodies to extractable nuclear antigens. J Immunol Methods. 2010; 360: 89-95.
13. Bizzaro N, Bonelli F, Tonutti E, Tozzoli R, Villalta D. New coupled-particle light-scattering assay for detection of Ro/SSA (52 and 60 kilodaltons) and La/SSB autoantibodies in connective tissue diseases. Clin Diagn Lab Immunol. 2001; 8: 922-5.
14. Fulton RJ, McDade RL, Smith PL, Kienker LJ, Kettman JR Jr. Advanced multiplexed analysis with the FluoMetrix system. Clin Chem. 1997; 43: 1749-56.
15. Sowa M, Grossmann K, Scholz J, Röber N, Rödiger S, Schierack P, et al. The CytoBead assay - a novel approach multiparametric autoantibody analysis in the diagnostics of systemic autoimmune diseases. J Lab Med. 2014; 38: 309-17.
16. Scholz J, Grossmann K, Knütter I, Hiemann R, Sowa M, Röber N, et al. Second generation analysis of antinuclear antibody (ANA) by combination of screening and confirmatory testing. Clin Chem Lab Med. 2015; 53: 1991-2002.
17. Sowa M, Hiemann R, Schierack P, Reinhold D, Conrad K, Roggenbuck D. Next-generation autoantibody testing by combination of screening and confirmation: the CytoBead technology. Clin Rev Allergy Immunol. 2017; 53: 87-104.
18. Keijzers M, Damoiseaux J, Vigneron A, Bodart N, Kessels A, Dingemans AM, et al. Do associated auto-antibodies influence the outcome of myastenia gravis after thymectomy? Autoimmunity. 2015; 48: 552-5.
19. Villalta D, Tozzoli R, Tonutti E, Bizzaro N. The laboratory approach to the diagnosis of autoimmune diseases: is it time to change? Autoimmun Rev. 2007; 6: 359-65.
20. Wiik AS, Bizzaro N. Missing links in high quality diagnostics of inflammatory systemic rheumatic diseases. It is all about the patient! Auto Immun Highlights. 2012; 3: 35-49.
21. Mahler M, Meroni PL, Bossuyt X, Fritzler MJ. Current concepts and future directions for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. J Immunol Res. 2014; 2014: 315179.
22. Fritzler MJ. Choosing wisely: review and commentary on anti-nuclear antibody (ANA) testing. Autoimmun Rev. 2016; 15: 272-80.
23. Fritzler MJ. Toward a new autoantibody diagnostic or-

thodoxy: understanding the bad, god and indifferent. Auto Immun Highlights. 2012; 3: 51-8.
24. Satoh M, Tanaka S, Chan EKL. The uses and misuses of multiplex autoantibody assays in systemic autoimmune rheumatic diseases. Front Immunol. 2015; 6: 181.
25. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: from diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. Autoimmun Rev. 2015; 14: 555-63.
26. Tonutti E, Bizzaro N, Morozzi G, Radice A, Cinquanta L, Villalta D, et al. The ANA-reflex test as a model for improving clinical appropriateness in autoimmune diagnostics. Auto Immun Highlights. 2016; 7: 9.
27. Bagnasco M, Grassia L, Pesce GP. The management of the patient with unexpected autoantibody positivity. Autoimmun Rev. 2007; 6: 347-53.
28. Tozzoli R, Villalta D, Bizzaro N. Challenges in the standardization of autoantibody testing: a comprehensive review. Clin Rev Allergy Immunol. 2017; 53: 68-77.

AUTOANTICORPI: CASI CLINICI INTERATTIVI

F. FRANCESCHINI[1,2], I. CAVAZZANA[2], M. FREDI[1,2]

[1]Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università di Brescia; [2]Unità Operativa di Reumatologia e Immunologia Clinica - ASST Spedali Civili, Brescia

Gli anticorpi rivolti contro antigeni cellulari svolgono, nelle malattie autoimmuni sistemiche, un ruolo di marcatori diagnostici e prognostici. Tale ruolo è ben noto nel Lupus Eritematoso Sistemico e nella Sindrome di Sjögren Primaria, ma ancor più nella Sclerosi Sistemica (SSc) e nelle Miopatie Infiammatorie Idiopatiche (IIM), come osservazioni recenti hanno evidenziato. Nella SSc, ad esempio, il rilievo di particolari autoanticorpi correla, più strettamente del subset clinico, con la comparsa di particolari manifestazioni d'organo (1) e condiziona in modo rilevante la sopravvivenza. In modo analogo, nelle IIM, la presenza di anticorpi diretti contro i diversi enzimi aminoacil-tRNA sintetasi, condizionano la diagnosi di una sindrome clinica, la Sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASS), nell'ambito della quale i diversi autoanticorpi sono correlati ad un diverso profilo clinico (ad esempio: frequenza e gravità dell'interessamento polmonare). Ancora, nelle IIM, altri autoanticorpi quali gli anti-TIF1γ sono strettamente correlati all'insorgenza di neoplasie (spesso sincrone con l'esordio della malattia autoimmune) così come gli anti-RNA polimerasi III nella SSc. Gli anti-NXP-2/MJ sono stati pure proposti in associazione allo sviluppo di neoplasie ma, soprattutto, si associano a forme ad insorgenza giovanile e strettamente correlate allo sviluppo di estese calcinosi sottocutanee (manifestazione clinica invalidante e la cui patogenesi è tuttora misconosciuta). Gli anti-MDA-5 sono frequentemente associati a forme di Dermatomiosite clinicamente amiopatiche e possono sviluppare interessamento polmonare rapidamente progressivo. Gli anti-HMGCR e

Autoanticorpo anti-	Principale antigene	Prevalenza	Associazione clinica	Manifestazione clinica
Miopatie Infiammatorie Idiopatiche				
Jo-1	Istidil-t-RNA sintetasi	15-30%	PM, DM	ASS (miosite, artrite, ILD, Raynaud)
PL7	Treonil- t-RNA sintetasi	<5%	PM, DM	ASS
PL12	Alanil - t-RNA sintetasi	<5%	PM, DM, CADM	ASS, CADM, ILD
EJ	Glicil- t-RNA sintetasi	<5%	PM, DM	ASS
OJ	Isoleucil- t-RNA sintetasi	<5%	PM, DM	ASS, ILD
KS	Asparaginil- t-RNA sintetasi	<1%	PM, DM	ILD
Mi2	Elicasi	10%	DM	DM con lesioni cutanee tipiche, scarsa miosite
NXP-2/MJ	NXP2 (MORC3)	1-5%	DM giovanile e dell'adulto	Grave compromissione cutanea
TIF1γ/α	(p155140; TRIM33/TRIM24)	10-15%	DM	Associato a neoplasie
MDA-5	MDA-5 (CADM 140)	15-20%	CADM	CADM, ILD rapidamente progressiva, severo interessamento cutaneo
SRP	Signal Recognition Particle	5%	PM	Miosite necrotizzante
SAE	SUMO-1	1%	DM	DM
HMGCR	Idrossi-metil-glutaril-Coenzima A - Reduttasi	1%	PM	Miosite necrotizzante indotto da statine

Segue >>>

Autoanticorpo anti-	Principale antigene	Prevalenza	Associazione clinica	Manifestazione clinica
Sclerosi sistemica				
Scl70	Topoisomerasi 1	20-30%	SSc cutanea diffusa	ILD, ulcere acrali
ACA	CENP-B, A, C	30-40%	SSc cutanea limitata	ipertensione polmonare
RNAP	RNA polimerasi III	4-23%	SSc cutanea diffusa rapida	Neoplasia, crisi renale sclerodermica, GAVE, ulcere
Th/To	Complesso macromolecolare RNA e 9 proteine	2-5%	SSc variante cutanea limitata	Ipertensione polmonare, ILD
U3RNP	Fibrillarina	4-6%	SSc variante cutanea diffusa	Ipertensione polmonare
Lupus Eritematoso Sistemico				
Sm	Complesso proteine e RNA	15-55%	LES	Glomerulo nefrite, presenti anche in soggetti dsDNA negativi
Proteina-P ribosomiale	P0, P1, P2: fosfoproteine associate alla sub-unità ribosomiale 60s	6-46%	LES	Interessamento psichiatrico (psicosi e depressione), titolo anticorpo correla con attività malattia
dsDNA	Anti-DNA a doppia elica	43-92%	LES	Titolo anticorpo correla con attività malattia
Sindrome di Sjögren				
SSA/Ro	2 isoforme: Ro52 (TRIM21) e Ro60kD	33-77%	SS	Possono essere presenti anche in assenza di SSB/La
SSB/La	Proteina fosforilata peso molecolare: 48kD	23-48%	SS	Raramente come positività isolata
Connettivite Mista				
U1 RNP	ribonucleoproteine associate a U-RNA	100%	MCTD	Criterio obbligatorio per la diagnosi

PM: polimiosite; DM: dermatomiosite; ASS: sindrome da anticorpi anti-sintetasi; ILD: interstiziopatia polmonare; CADM: dematomiosite clinicamente amiopatica; GAVE: Gastric antral vascular ectasia.

gli anti-SRP sono associati alla miosite necrotizzante, i primi di frequente riscontro nelle forme indotte dall'uso di statine. Nella tabella che segue sono riportate le più frequenti correlazioni degli autoanticorpi con specifiche malattie autoimmuni nell'ambito delle quali si possono ritrovarsi associati a manifestazioni cliniche (2, 3).

BIBLIOGRAFIA

1. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, Denton C, Farge-Bancel D, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Bocelli-Tyndall C, Matucci-Cerinic M. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 754-63.
2. Didier K, Bolko L, Giusti D, Toquet S, Robbins A, Antonicelli F, Servettaz A. Autoantibodies Associated With Connective Tissue Diseases: What Meaning for Clinicians? Front Immunol. 2018; 9: 541.
3. Satoh M, Tanaka S, Ceribelli A, Calise SJ, Chan EK. A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2017; 52: 1-19.

ANTI-PENTRAXIN-3 AUTOANTIBODIES IN ANCA-ASSOCIATED VASCULITIS

R. PADOAN, M. FELICETTI, A. GHIRARDELLO, M. BEGGIO, A. DORIA, F. SCHIAVON

Operative Unit of Rheumatology, Department of Medicine DIMED, University of Padova

Aim of the study Pentraxin 3 (PTX3) is an acute-phase protein, belonging to the innate immune system. As myeloperoxidase and proteinase 3, is stored in human neutrophil granules and is expressed on apoptotic neutrophil surface. We investigated the presence of anti-PTX3 autoantibodies in the sera of ANCA-associated vasculitis (AAV) patients.

Methods. Presence of IgG anti-PTX3 autoantibodies was analyzed by a specific enzyme-linked immunosorbent assay in sera from prospective patients affected by granulomatosis with polyangiits (GPA), microscopic polyangiits (MPA) and eosinophilic granulomatosis with polyangiits (EGPA). Cut-off for positivity of anti-PTX3 was determined as optical density (OD) values of 0.234.

Table I

	All (n. 82)	Positive Anti-PTX3 (n. 24)	Negative Anti-PTX3 (n. 58)	*p*
Age	57.8 (13.2)	55.4 (14.1)	58.8 (12.8)	0.29
Female (%)	51 (62.2)	14 (58.3)	37 (63.8)	0.8
Diagnosis:				
GPA (%)	45 (54.9)	8 (33.3)	37 (63.8)	
MPA (%)	7 (8.5)	2 (8.3)	5 (8.6)	
EGPA (%)	30 (36.6)	14 (58.3)	16 (27.6)	**0.027**
ANCA at baseline				
Negative (%)	17 (26.6)	6 (28.6)	11 (25.6)	
pANCA/MPO (%)	21 (32.8)	9 (42.9)	12 (27.9)	
cANCA/PR3 (%)	26 (40.6)	6 (28.6)	20 (46.5)	0.34
Anti PTX3 OD value	0.2 (0.2)	0.40 (0.15)	0.13 (0.1)	**< 0.001**
Disease duration, months (IQR)	44 (9.7-91)	30 (8.25-82.7)	47.5 (10-94.2)	0.35
Patients with active disease (%)	22 (26.8)	2 (8.3)	20 (34.5)	**0.015**
BVAS (min-max)	0 (0-29)	0 (0-18)	0 (0-29)	**0.02**
CRP, mg/L	2.9 (0.6-5.2)	2.9 (0.5-3.6)	2.9 (0.7-11.9)	0.37
Clinical manifestations (%)				
Systemic symptoms	18 (22)	1 (4.2)	17 (29.3)	**0.017**
ENT	20 (24.4)	2 (8.3)	18 (31)	**0.029**
Lung	9 (11)	2 (8.3)	7 (12.1)	0.6
Wheeze	12 (14.6)	7 (29.2)	5 (8.6)	**0.034**
Cutaneous	9 (11)	1 (4.2)	8 (13.8)	0.27
Renal	4 (4.9)	0 (0)	4 (6.9)	0.31
Creatinine (mg/dL)	0.87 (0.75 -1.16)	0.85 (0.71-1.05)	0.88 (0.76-1.19)	0.30
Nervous	8 (9.8)	1 (4.2)	7 (12.1)	0.42
Patients in steroid therapy (%)	56 (68.3)	12 (50)	44 (75.9)	**0.036**
Immunosuppressant (%)	58 (70.7)	18 (75)	40 (69)	0.79

PTX3: Pentraxin 3; GPA: granulomatosis with polyangiits; MPA: microscopic polyangiits, EGPA: eosinophilic granulomatosis with polyangiits, MPO: myeloperoxidase, PR3: proteinase 3, OD: optical density, IQR: interquartile range), BVAS: Birmingham vasculitis activity score, CRP: c-reactive protein, ENT: ear nose and throat.

Results. We tested 82 AAV patients, middle aged (57.8±13.2), mainly female (62.2%), 45 (54.9%) GPA, 30 (36.6%) EGPA and 7 (8.5%) MPA. At baseline, 47 (73.4%) patients were ANCA positive (26/47 cANCA/PR3 and 21/47 pANCA/MPO). At diagnosis, 47 (72.3%) presented systemic symptoms, 47 (72.3%) ENT involvement, 52 (80%) lung involvement, 24 (36.9%) renal involvement and 27 (41.5%) neurological involvement. No significant differences were noted in clinical manifestations at baseline between anti-PTX3 positive and negative patients.
Anti-PTX3 were detected in 24 (29.3%) AAV patients, with a mean OD of 0.40±0.15 (as reported in Table I). A significantly higher prevalence of anti-PTX3 positivity was observed in EGPA patients (0.027) and in patients without active disease (OR 0.2 [0.04-0.8]). Patients being treated with steroids presented significantly lower prevalence of anti-PTX3 (0.036), while no significance was observed for immunosuppressants. Wheeze was significantly associated with anti-PTX3 positivity (0.034), while systemic symptoms and ENT manifestations were significantly associated with anti-PTX3 negativity (0.017 and 0.029, respectively). Interestingly 6/17 (35.3%) ANCA negative patients were anti-PTX3 positive.
Conclusions. Our preliminary results suggest that PTX3 could be a novel ANCA antigen. Anti-PTX3 autoantibodies appear a promising novel biomarker in the diagnosis of AAV, especially for EGPA patients and could define different disease subsets. Further investigations are needed to confirm our results.

Keywords: *ANCA associated vasculitis, Anti Pentraxin 3 antibodies, Biomarkers.*

SIMPOSIO INTERNAZIONALE:
LE MALATTIE RARE IN REUMATOLOGIA

Moderatore: S. Bombardieri (Pisa), *L. Cantarini* (Siena)

- Il progetto ERN: cosa sono e cosa è stato fatto
  Relatore: *M. Mosca* (Pisa)

- Relapsing polychondritis
  Relatore: *L. Arnaud* (Strasbourg - FR)

- La sindrome APL, revisione della letteratura e bisogni insoddisfatti
  Relatore: *A. Tincani* (Brescia)

- Mixed connective tissue disease, literature review and unmet needs
  Relatore: *S. Bellando Randone* (Firenze)

IL PROGETTO ERN: COSA SONO E COSA È STATO FATTO

M. MOSCA a nome dei centri dell'ERN RECONNET

U.O. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Università di Pisa, Centro coordinatore dell'ERN ReCONNET

Attualmente viene stimato che circa 30 milioni di cittadini dalla Unione Europea siano affetti da malattie rare. Purtroppo molti pazienti giungono tardivamente alla diagnosi e non hanno accesso a cure di elevata qualità. Queste difficoltà derivano da una varietà di fattori quali, per esempio, la mancanza di adeguate conoscenze sulle malattie stesse proprio a cause delle loro caratteristiche epidemiologiche, la difficoltà nel condurre studi clinici in tali condizioni, la assenza di linee guida e raccomandazioni che possano guidare il medico. La Direttiva 2011/24/UE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 9 Marzo 2011, riguardante la assistenza sanitaria transfrontaliera nell'ambito della Unione Europea, ha previsto lo sviluppo di reti europee di centri di riferimento degli stati membri con lo scopo di offrire ai cittadini affetti da malattie rare e complesse una assistenza sanitaria di qualità (1).

A seguito di una call competitiva lanciata nell'aprile 2016 sono state approvate 24 reti chiamate European References Networks (ERNs) o Reti di Riferimento Europee. Il lancio ufficiale del progetto è avvenuto il 1 Marzo 2017 (2).

Gli ERNs sono reti virtuali di centri di eccellenza, erogatori di cure sanitarie e laboratori che hanno un'organizzazione che supera i confini di un singolo stato; nell'ambito di tale progetto viene promossa la condivisione e la diffusione dell'expertise, piuttosto che gli spostamenti degli stessi malati attraverso il territorio dell'Unione Europea.

Le Reti sono divise per gruppi di patologie rare, L'ERN ReCONNET (rare connective and musculoskeletal diseases network) è dedicato alle malattie rare e complesse del sistema connettivo e muscoloscheletrico e coinvolge 26 centri in 8 paesi europei (Belgio, Francia, Germania, Italia, Paesi Bassi, Portogallo, Romania, Slovenia). Il Network copre le seguenti malattie: sclerosi sistemica, connettivite mista, miopatie infiammatorie idiopatiche, sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, connettiviti indifferenziate, policondrite recidivante, malattie da IgG4, lupus eritematoso sistemico, sindrome di Sjögren, sindrome di Ehlers Danlos. Uno degli aspetti più rilevanti del lavoro dell'ERN ReCONNET consiste nel coinvolgimento dei pazienti in tutte le attività per assicurare che il progetto ponga realmente il *paziente al centro* (3).

Il progetto ha una durata di cinque anni ed il primo anno di attività è stato dedicato alla analisi di linee guida e raccomandazioni esistenti per le patologie di interesse del network, al fine di indentificare le linee guida esistenti da implementare nella pratica clinica ma soprattutto i bisogni irrisolti dei pazienti e dei medici sui quali lavorare nei prossimi anni di attività.

EELENCO DEI CENTRI AFFERENTI ALL'ERN RECONNET

Amoura Zahir, Department of Internal Medicine, Hospital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, France; Avĉin Tadej, Department of Allergology, Rheumatology and Clinical Immunology, University Children's Hospital, University Medical Centre Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; Beretta Lorenzo, Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano, Milan, Italy; Burmester Gerd, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Charité University Hospital Berlin, Berlin, Germany; Cutolo Maurizio, Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, IRCCS Polyclinic Hospital San Martino, University of Genoa, Genoa, Italy; de Vries-Bouwstra Jeska K., Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; Doria Andrea, Rheumatology Unit, Department of Me-

dicine, AO Padova and University of Padua, Padua, Italy; Ferraris Alessandro, Medical Genetics Laboratory, Molecular Medicine Department, San Camillo Forlanini Hospital, Sapienza University, Rome, Italy; Fonseca João Eurico, Rheumatology Department, Hospital de Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte, Lisbon Academic Medical Centre, Libson, Portugal; Hachulla Éric, Département de Médecine Interne et Immunologie Clinique, Centre de Référence des Maladies Systémiques et Auto-Immunes Rares du Nord-Ouest (CERAINO), LIRIC, INSERM, Univ. Lille, CHU Lille, Lille, France; Houssiau Frédéric, Service de Rhumatologie, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; Krieg Thomas, Department of Dermatology, Universitätsklinikum Köln, Cologne, Germany; Malfait Fransiska, Center for Medical Genetics, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium; Martin Thierry, Service de rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Centre National de Référence des Maladies Systémiques et Auto-immunes Rares Grand-Est Sud-Ouest (RESO), INSERM-UMRS 1109, F 67000, Strasbourg, France; Matucci Cerinic Marco, Department of Clinical and Experimental Medicine, Division of Rheumatology and Scleroderma Unit, AOU Careggi, University of Florence, Florence, Italy; Montecucco Carlomaurizio, Division of Rheumatology, University and IRCCS Policlinico S. Matteo Foundation, Pavia, Italy; Moraes-Fontes Francisca Maria, Unidade de Doenças Auto-imunes/Medicina 7.2, Hospital de Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal; Mosca Marta, Rheumatology Unit, AOU Pisana, Pisa, Italy; Mouthon Luc, Service de Médecine Interne, Hôpital Cochin, Centre de Référence Maladies systémiques Autoimmunes Rares d'Ile de France, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (AP-HP), Université Paris Descartes, Paris, France; Müller-Ladner Ulf, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Kerckhoff Klinik, Justus-Liebig University of Giessen, Bad Nauheim, Germany; Rednic Simona, Department of Rheumatology, Emergency County Teaching Hospital, Cluj-Napoca, Romania; Schneider Matthias, Department of Rheumatology, Universitätsklinikum Düsseldorf, Düsseldorf, Germany; Smith Vanessa, Department of Rheumatology, Ghent University Hospital; Department of Internal Medicine, Ghent University, Ghent, Belgium; Tincani Angela, Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Civil Hospital, Brescia, Italy; Van Hagen P.M., Department of Internal Medicine and Immunology, Erasmus MC, Rotterdam, the Netherlands; van Laar Jacob, Department of Rheumatology and Clinical Immunology, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands.

ELENCO DEI RAPPRESENTANTI DEI PAZIENTI NELL'ERN RECONNET

Basile Martina, Lissone, Italy; Cornet Alain, Lupus Europe, Brussels, Belgium; Frank Charissa, Bindweefsel.be, Koersel, Belgium; Galetti Ilaria, FESCA, Federation of European Scleroderma Associations, Milan, Italy; Guimarães Vera, Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas, Lisbon, Portugal; Grunert Jürgen, Deutsche Ehlers-Danlos Initiative e.V., Fürth, Germany; Matthews Lisa, Relapsing Polychondritis Awareness and Support, Worcester, United Kingdom; Vieira Ana, Liga Portuguesa Contra as Doenças Reumáticas, Núcleo Síndrome de Sjögren, Lisbon, Portugal.

BIBLIOGRAFIA

1. https://ec.europa.eu/health/ern_en
2. https://ec.europa.eu/health/ern/events/ev_2010309_en
3. http://reconnet.ern-net.eu/
4. Clinical Practice Guidelines We Can Trust. Robin Graham, Michelle Mancher, Dianne Miller Wolman, Sheldon Greenfield, and Earl Steinberg, Editors; Committee on Standards for Developing Trustworthy Clinical Practice Guidelines; Institute of Medicine 2011.

RELAPSING POLYCHONDRITIS

L. ARNAUD

Service de rhumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Centre National de Référence des Maladies Systémiques et Auto-immunes Rares (RESO), INSERM-UMRS Strasbourg, France

Relapsing Polychondritis (RP) is a very rare (1) systemic inflammatory disease primarily affecting the cartilaginous structures of the ears, nose and tracheobronchial tree but also the joints, the inner ear, the eyes, and the cardiovascular system (1). RP is a chronic disease with a flaring-remitting course. A recent study on more than 300 patients revealed that over 50% have visited the Emergency room, had symptoms for more than 5 years and have been consulted by more than three physicians prior to diagnosis (2). The diagnosis delay (>1 year) was attributed to co-existing fibromyalgia and to the lack of auricular and nasal chondritis and arthritis (2). The exact cause of RP is still unknown, but the disease is mostly regarded as an immune-mediated disease (3).

HOW TO DIAGNOSE RP?

The disease is rare and difficult to recognize early, especially in the absence of typical cartilage involvement. Early signs of RP in such cases may be intermittent arthritis or necrotizing scleritis, which may indirectly point a search for RP. However, even in the presence of external ear inflammation, an infection, local trauma, insect bite or chondrodermatitis nodularis helicis are often suspected first. The diagnosis of RP is based upon a combination of clinical findings, laboratory data, imaging techniques and occasionally cartilage biopsies. RP mimickers, including granulomatosis with polyangiitis (GPA), may present with chondritis and have to be differentiated from RP. To date, there is a strong need for validated diagnostic biomarkers in RP, as well as markers for disease activity and prognosis. There is no characteristic laboratory analysis in RP for routine use. An inflammatory syndrome is present in more than 60% of the patients, but not in all (4). Antinuclear antibodies with no particular specificity and anti-neutrophil cytoplasm autoantibodies (ANCA), mostly atypical in immunofluorescence, with no PR3 or MPO specificity, were found in several series (4). Anti-collagen type II antibodies or anti-matrillin I antibodies are neither sensitive nor specific (5, 6) and should not be used (3). Moreover, the cartilage biopsy is positive in only 2/3 cases performed, and is often not specific. Upon diagnosis the potentially associated diseases, such as systemic lupus erythematosus, Sjögren's syndrome, vasculitis, antiphospholipid syndrome, rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, inflammatory bowel disease, thyroiditis and others, should be searched for and addressed (3).

WHICH IMAGING IS NEEDED TO ASSESS RP PATIENTS?

For respiratory involvement, the thoracic helical CT may reveal tracheobronchial wall thickening, deformity of cartilaginous structures, narrowing of trachea and bronchi. Dynamic examinations sometimes reveal air structures collapse in secondary tracheobronchomalacia, and the dynamic 4D cine-CT allows scoring of trachea and central airway during forced expiration (2). CT of the neck and chest may reveal thickening of the larynx cartilages (cricoid) with a symmetric train-track calcification pattern and ossifications of the laryngeal cartilages, with scattered calcifications of the tracheobronchial tree. Thoraco-abdominal CT scan identifies the aortic involvement (7). Although not fully validated, 18F-FDG PET/CT may be helpful for therapeutic response monitoring (8). Oto-rhino-laryngoscopic examination reveals conductive and sensorineural hearing loss in about 40% of cases, sometimes along with septal perforations, saddle nose deformity, arytenoid swelling and vocal cords deformities (2). Routine ENT examination with audiometry may be useful even in

asymptomatic patients. Ophtalmoscopic examination predominantly shows episcleritis, keratitis or scleritis while conjunctivitis, uveitis, retinopathy, glaucoma, dacriocystitis are less common. The most dreaded being necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis, which may rapidly lead to eye loss (9).

WHAT IS THE THERAPEUTIC MANAGEMENT OF RP?

The treatment in RP is solely based upon case series and there is not randomized trial to date. The therapy is introduced according to the clinical picture and its severity and depends of the organ involvement. Glucocorticoids are the mainstay of the therapy (2). Minor nasal or auricular chondritis may respond to non-steroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, dapsone or colchicine (2). Disease-modifying drugs are employed as steroid-sparing agents, in different settings: cyclophosphamide, methotrexate, azathioprine, cyclosporine, leflunomide, mycophenolate mofetil, etc., sometimes in a step-up strategy (2). The biologic agents include TNF inhibitors (among which adalimumab was shown to have the best remanence), tocilizumab, anakinra, rituximab and abatacept; only 2/3 of patients had a response at 6 months, while 19% had a complete response, in a recent French series (10). The management of eye disease is critical, because necrotizing scleritis is associated with significant morbidity and may lead to ocular perforation. Early aggressive therapy may avoid complications; the best management, including the surgical one, is yet to be established. The management of respiratory airway involvement depends on its presentation and severity. About one fourth of cases evolve with laryngotracheal stricture (11). Early signs of tracheobronchomalacia should be searched for and ideally prevented. Tracheal narrowing can be addressed by tracheostomy, tracheal dilation, stenting and reconstructive surgery. Nasal reconstructive surgery has controversial results (12). The management of arthritis is also non-codified. In most cases, the episodes of arthritis are self-limited and non-erosive and its occurrence does not parallel other disease features. However, some cases may require DMARDs such as methotrexate, or biologic therapy. The anesthetic management of RP is to be performed with caution given the possible presence of tracheal stenosis or tracheobronchomalacia, strictures and scars in the cricoarytenoid area, or dynamic airway obstruction. A careful pre-operatory assessment should be performed and the anesthesiologist may need to prepare various sizes of tracheal tubes and other airway manipulation devices (13).

WHAT IS THE FOLLOW-UP OF A RP PATIENT?

Upon diagnosis a baseline assessment is necessary, in order to evaluate disease activity, organ involvement - including subclinical features, disease damage and to identify a potentially associated disease. A typical baseline assessment may include: otorhinolaryngology and ophthalmology examination, pulmonary and cardiac assessment for valvulopathies and aortic involvement, renal function testing, testing for ANCA and possibly hematologic assessment to rule out a myelodysplastic syndrome (2). However, the frequency of these assessments is not standardized and may require further validation. The follow-up includes screening for potential complications, mainly of respiratory, cardiac, aortic, ocular and joint involvement, as well as a pro-active assessment of complications (at least respiratory, cardiac, ocular and oto-rhino-laryngologic). The optimal frequency of the assessment is not known. As RP is a remitting-relapsing disease, the disease activity has to be recorded during follow-up. The first tool, the RPDAI (RP Disease Activity Index), is the first score designed to assess RP in a standardized manner (14), taking into account the disease manifestations over a 28-day period. RPDAI consists of 27 items with individual weights, ranging from 1 to 24, and reaches a maximum theoretical score of 265. More important, as there are no biologic disease activity markers in use, the RPDAI is a useful instrument to assess disease activity in multiple systems as well as to assess therapeutic response, even in patients with no current inflammatory syndrome. A damage index has been recently developed (Arnaud 2018, in press) to assess the disease-induced irreversible changes, with the aim to standardize the assessment and to facilitate studies in this rare disease.

WHAT IS THE PROGNOSIS OF RP?

Mortality in RP is more than double compared with the general population; the most frequent

causes of death are respiratory and cardiac disease and cancer (2, 11). Three phenotypes with different presentations have been recently described in a cluster analysis of the French cohort (2): a hematologic form (in 10% of cases), a respiratory form (in 25%) and a mild one with good prognosis (about 65% of cases). Chronic skin lesions are more frequent in patients with late-onset RP and myelodysplastic syndrome (15). Hematologic malignancies, mainly myelodysplastic syndrome (MDS), but also lymphoma, myeloproliferative neoplasms, lymphoma including MALT, multiple myeloma and others, and more rarely solid cancers (lung, breast, colon, urotelial carcinoma, sarcoma) have been described in 11-13% of cases, mainly in men and patients with older age at diagnosis - over 60 and with cutaneous involvement, mostly neutrophilic dermatosis (15). The reasons for this association are still occult. In a recent large study, aortic involvement, consisting in aneurysms or ectasia, mainly of the thoracic and abdominal aorta, occurred in 6.4% of cases, at a median time of 2 years from the RP diagnosis (7). Predictive factors for death related to aortic complications are: aortitis on CT scans, elevated ESR, while relapses were predicted by aortitis on CT and involvement of the abdominal aorta (7). Periodic echocardiography may detect the progression of aortic valvulopathy despite RP clinical quiescence (16). In a recent series, up to 22% of the patients had a cardiac valvulopathy (16).

WHAT IS THE INFLUENCE OF PREGNANCY OVER THE COURSE OF RP?

The management of pregnancy in relapsing polychondritis relies on very scarce data. In a case series of 25 pregnancies in 11 women, disease flares occurred in 7 cases, while the disease was considered stable in 16 cases and asymptomatic in 1 (17). Reports of RP onset during pregnancy, at about 20 weeks of gestation, have also been published. No evidence of disease onset was observed in neonates, but the risk of fetal loss is increased (17).

CONCLUSION

There are currently no clinical practice guidelines available for relapsing polychondritis. To the extreme rarity of the disease, patients and physicians should work together within the frame of the RE-CONNET network to derive valuable evidence for the derivation of literature-informed clinical practice guidelines (14). Most patients are in need of a continuity of care and follow-up in particular a multi-disciplinary team approach is lacking. When there is extensive RP damage many different appointments are needed by different specialists all not always communicating with each other or aware of the disease.

REFERENCES

1. Horvath A, Pall N, Molnar K, Kovats T, Surjan G, Vicsek T, et al. A nationwide study of the epidemiology of relapsing polychondritis. Clin Epidemiol. 2016; 8: 211-30.
2. Dion J, Costedoat-Chalumeau N, Sene D, Cohen-Bittan J, Leroux G, Dion C, et al. Relapsing Polychondritis Can Be Characterized by Three Different Clinical Phenotypes: Analysis of a Recent Series of 142 Patients. Arthritis Rheumatol. 2016; 68: 2992-3001.
3. Arnaud L, Mathian A, Haroche J, Gorochov G, Amoura Z. Pathogenesis of relapsing polychondritis: a 2013 update. Autoimmun Rev. 2014; 13: 90-5.
4. Michet CJ. Clinical manifestations of relapsing polychondritis. UpToDate [cited; Available from: http://www.uptodate.com]
5. Foidart JM, Abe S, Martin GR, Zizic TM, Barnett EV, Lawley TJ, et al. Antibodies to type II collagen in relapsing polychondritis. N Engl J Med. 1978; 299: 1203-7.
6. Hansson AS, Heinegard D, Piette JC, Burkhardt H, Holmdahl R. The occurrence of autoantibodies to matrilin 1 reflects a tissue-specific response to cartilage of the respiratory tract in patients with relapsing polychondritis. Arthritis Rheum. 2001; 44: 2402-12.
7. Le Besnerais M, Arnaud L, Boutemy J, Bienvenu B, Levesque H, Amoura Z, et al. Aortic involvement in relapsing polychondritis. Joint Bone Spine. 2018; 85: 345-51.
8. Yamashita H, Takahashi H, Kubota K, Ueda Y, Ozaki T, Yorifuji H, et al. Utility of fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography for early diagnosis and evaluation of disease activity of relapsing polychondritis: a case series and literature review. Rheumatology (Oxford). 2014; 53: 1482-90.
9. Lahmer T, Treiber M, von Werder A, Foerger F, Knopf A, Heemann U, et al. Relapsing polychondritis: An autoimmune disease with many faces. Autoimmun Rev. 2010; 9: 540-6.
10. Moulis G, Pugnet G, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, Leroux G, Boutemy J, et al. Efficacy and safety of biologics in relapsing polychondritis: a French national multicentre study. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 1172-8.
11. Michet CJ, Jr., McKenna CH, Luthra HS, O'Fallon WM. Relapsing polychondritis. Survival and predic-

tive role of early disease manifestations. Ann Intern Med. 1986; 104: 74-8.
12. Filho A.L, da Silva Jr. VV, Montenegro Carvalho JP, da Frota Levy MR. The nasal reconstruction of a patient with relapsing polychondritis. JSM Head Face Med. 2017; 2: 1006.
13. Tanaka TT, Furutani HF, Harioka TH. Anaesthetic management of a patient with relapsing polychondritis undergoing laparoscopic surgery. Anaesth Intensive Care. 2006; 34: 372-4.
14. Arnaud L, Devilliers H, Peng SL, Mathian A, Costedoat-Chalumeau N, Buckner J, et al. The Relapsing Polychondritis Disease Activity Index: development of a disease activity score for relapsing polychondritis. Autoimmun Rev. 2012; 12: 204-9.
15. Frances C, el Rassi R, Laporte JL, Rybojad M, Papo T, Piette JC. Dermatologic manifestations of relapsing polychondritis. A study of 200 cases at a single center. Medicine (Baltimore). 2001; 80: 173-9.
16. Lang-Lazdunski L, Hvass U, Paillole C, Pansard Y, Langlois J. Cardiac valve replacement in relapsing polychondritis. A review. J Heart Valve Dis. 1995; 4: 227-35.
17. Papo T, Wechsler B, Bletry O, Piette AM, Godeau P, Piette JC. Pregnancy in relapsing polychondritis: twenty-five pregnancies in eleven patients. Arthritis Rheum. 1997; 40: 1245-9.

LA SINDROME APL, REVISIONE DELLA LETTERATURA E BISOGNI INSODDISFATTI

C. NALLI, L. ANDREOLI, A. TINCANI

Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

INTRODUZIONE

La sindrome da Anticorpi Antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune sistemica che coinvolge principalmente giovani donne in età fertile. È caratterizzata da eventi trombotici arteriosi e/o venosi e complicanze ostetriche in presenza di specifici autoanticorpi, gli anticorpi antifosfolipidi (aPL).
Non ci sono dati certi su prevalenza e incidenza dell'APS ma, considerando la definizione Orphanet di malattia rara cioè che affligge meno di una persona su 2000, si può considerare come tale (https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease.php?lng=EN). Data la bassa prevalenza dell'APS non sono stati condotti negli anni molti trials randomizzati e controllati.
Da Settembre 2017 la APS è considerata malattia rara anche in Italia.
Come le altre malattie rare, la APS è entrata nella rete Europea ERN (European Rare Disease Network) e precisamente nel ERN-ReCONNET che raggruppa le patologie reumatiche rare (http://reconnet.ern-net.eu). Il significato di questo progetto promosso dal consiglio di Europa è quello di identificare un modo ottimale di diagnosi e trattamento di ciascuna delle malattie rare incluse che possa essere condiviso a livello Europeo e di permettere tramite una piattaforma web comune, la condivisione di casi particolarmente complessi e di difficile gestione così da creare un ricircolo costante di conoscenze ed esperienze.
Scopo del lavoro del primo anno di ERN-ReCONNET è stato quello di individuare le linee guida e raccomandazioni fino ad ora pubblicate nell'ambito di ogni patologia e di estrapolare gli attuali *bisogni insoddisfatt*i riguardanti sia la patologia stessa che le aspettative dei pazienti.
È stata quindi effettuata nell'ambito di questo progetto una ricerca sistematica della letteratura da parte di un team di esperti europei che ha infine portato all'individuazione di un numero limitato di lavori (1-18) a significare che non ci sono oggi indicazioni supportate dalla letteratura nel management di questi pazienti.

REVISIONE LETTERATURA E *UNMET NEEDS*

I bisogni insoddisfatti nell'APS coprono la maggior parte degli ambiti, dalla diagnosi alla gestione terapeutica del paziente.

Test di laboratorio: diagnosi e stratificazione del rischio
Anche se ad oggi non esistono metodiche standardizzate per l'esecuzione degli aPL (Lupus Anticoagulant - LA, anticorpi anticardiolipina - aCL e anticorpi anti-beta2Glicoproteina I - a B2GPI), sono state pubblicate raccomandazioni su come tali test andrebbero eseguiti (2, 3). Il profilo anticorpale completo (cioè l'esecuzione di tutti e tre i test) non solo è indispensabile per la diagnosi ma anche per la cosiddetta "stratificazione del rischio" dei pazienti stessi. Sono infatti da considerare a maggior rischio, sia trombotico che ostetrico, i profili che mostrino persistentemente triplice positività per aPL, positività per LA, isotipo IgG e alti titoli anticorpali.
Sono stati inoltre studiati i cosiddetti "aPL-non criterio" che, pur non essendo inclusi nei criteri classificativi dell'APS, possono avere un ruolo nella diagnosi e nella stratificazione del rischio. È questo ad esempio il caso degli anticorpi diretti verso il Dominio 1 della B2GPI che sono stati dimostrati correlare con la triplice positività e con titoli anticorpali elevati (19, 20). Altri anticorpi chiamati "non criterio", in quanto non compresi nei criteri di classificazione, come ad esempio gli anti-fosfatidilserina (aPS) e gli anti-protrombina (aPT) sono stati decritti da alcuni autori come potenzialmente patogeni (21). Tuttavia, il loro valore

nella pratica clinica non è stato, per ora, confermato.

Profilassi primaria

Il problema della profilassi primaria riguarda in particolar modo i cosiddetti aPL-carriers, cioè individui con anamnesi negativa per eventi trombotici o problematiche ostetriche ma con positività per aPL. Come proteggere questi "pazienti" da possibili futuri eventi è ancora oggetto di dibattito, in particolare resta da chiarire il ruolo dell'acido acetilsalicilico (22, 23) e il ruolo dell'idrossiclorochina (24, 25), che sono i farmaci più utilizzati in questi soggetti. Come trattare e quali soggetti necessitano un trattamento sono domande per ora senza risposta certa.

Eventi trombotici

Il pilastro del trattamento nell'APS trombotica resta la terapia anticoagulante, con il limite dato dal follow-up a lungo termine soprattutto per quanto riguarda il fallimento nel prevenire le ricorrenze trombotiche (26). Le raccomandazioni pubblicate (27) si basano principalmente sull'opinione degli esperti e mancano ad oggi trials randomizzati e controllati. Sembra in ogni caso raccomandabile l'anticoagulazione a lungo termine; recentemente è stata suggerita la possibilità di sospendere il trattamento a pazienti con negativizzazione anticorpale persistente (18).

Seppur non sia ancora stato definito un loro ruolo chiaro, esistono diversi reports sull'utilizzo di terapie aggiuntive come idrossiclorochina, rituximab, immunoglobuline endovena ed eculizumab (28-31). Sono anche stati indagati con interesse i nuovi anticoagulanti orali (NAO), terapia di prima linea per la fibrillazione atriale e la trombosi venosa profonda in molti paesi. Purtroppo però, almeno per quanto riguarda Rivaroxaban, un trial randomizzato controllato in pazienti con APS non ha raggiunto l'end-point né per quanto riguarda l'efficacia né la sicurezza (32).

Complicanze ostetriche e contraccezione

Con la terapia standard a nostra disposizione, acido acetilsalicilico a basso dosaggio ed eparina, la maggior parte delle problematiche ostetriche legate alla presenza di aPL può essere prevenuta (13). L'intensità del trattamento deve dipendere dal profilo clinico e sierologico della Paziente (Figura 1). Tuttavia, nonostante la terapia, una piccola percentuale di gravidanze può andare incontro a complicanze quali pre-eclampsia, ritardo di crescita intrauterino, basso peso alla nascita, prematurità, morti endouterine (15). Al fine di migliorare l'*outcome* gravidico sono stati a tal proposito suggeriti trattamenti aggiuntivi, più o meno utilizzati nella pratica clinica quotidiana, come idrossiclorochina, basse dosi di steroide, immunoglobuline endovena e statine, anche se non esistono, ad oggi, studi conclusivi sulla loro efficacia (33-36).

Basandoci sull'opinione degli esperti, l'utilizzo di contraccettivi combinati è da sconsigliare nei pazienti con APS perché correlato con aumentato rischio trombotico. Sono state recentemente pubblicate raccomandazioni europee in cui viene consigliato preferire contraccettivi a base di progesterone, spesso tuttavia mal tollerati dalle pazienti, oppure spirali intrauterine (15).

Manifestazioni cliniche non-criterio

Nei pazienti con APS spesso vengono osservate manifestazioni cliniche/sierologiche non incluse nei criteri classificativi: livedo reticularis, ulcere cutanee, endocardite non batterica, cefalea, epilessia, chorea, piastrinopenia. Il trattamento e la gestione di queste manifestazioni è ancora oggetto di dibattito e si basa sull'opinione degli esperti. Non esistono infatti ad oggi studi conclusivi, anche se la maggior parte degli esperti suggerisce l'utilizzo di terapie immunomodulanti/immunosppressive, in aggiunta o meno alla terapia standard con acido acetilsalicilico ed anticoagulanti (18, 37).

APS catastrofica (CAPS)

La CAPS è una rara (<1% dei casi di APS) ma severa forma di APS, caratterizzata da una rapida successione di eventi trombotici a carico del microcircolo che portano ad insufficienza multiorgano con elevati tassi di mortalità. Esiste un registro europeo (CAPS-registry) in cui sono stati raccolti i casi di CAPS; analizzando i casi è emerso come una migliore sopravvivenza derivi da un approccio terapeutico combinato di eparina a dosaggio anticoagulante, steroide endovena, plasma-exchange e/o immunoglobuline endovena e, in aggiunta, rituximab, eculizumab e ciclofosfamide (38). In particolare però, il ruolo dell'eculizumab, inibitore della frazione C5a del complemento, non è ancora stato valorizzato (39). Le recentemente pubblicate linee guida rappresentano l'opinione degli esperti, non sono dettate dalla conduzione di trials randomizzati e controllati che, considerando la gravità della patologia, non è stato possibile proporre (40).

CONCLUSIONI

L'APS è una malattia rara che, ad oggi, è ancora priva di line guida condivise e validate. La gestione dei malati si basa infatti principalmente sull'opinione degli esperti del settore.

Con questa revisione della letteratura abbiamo potuto evincere come ogni aspetto della patologia, dai test di laboratorio, alla clinica passando per l'approccio terapeutico, presenti ancora zone d'ombra ed aree di incertezza. Da qui emerge la necessità di collaborazione multicentrica internazionale al fine di progettare trials controllati e di ricerca clinica costante per riuscire a rispondere ancora alle tante domande che ad oggi non hanno chiare risposte.

La creazione di una rete di esperti europea in grado di consultarsi e condividere conoscenze in tempo reale è un passo significativo verso una sempre migliore comprensione dell'APS e, di conseguenza, una sempre migliore gestione dei pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Bertolaccini ML, Amengual O, Andreoli L, Atsumi T, Chighizola CB, Forastiero R, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force. Report on antiphospholipid syndrome laboratory diagnostics and trends. Autoimmun Rev [Internet]. 2014; 13: 917-30.
2. Keeling D, Mackie I, Moore GW, Greer IA, Greaves M. Guidelines on the investigation and management of antiphospholipid syndrome. Br J Haematol. 2012; 157: 47-58.
3. Lakos G, Favaloro EJ, Harris EN, Meroni PL, Tincani A, Wong RC, et al. International consensus guidelines on anticardiolipin and anti-β 2-glycoprotein i testing: Report from the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies. Arthritis Rheum. 2012; 64: 1-10.
4. Pengo V, Tripodi A, Reber G, Rand JH, Ortel TL, Galli M, et al. Update of the guidelines for lupus anticoagulant detection. J Thromb Haemost. 2009; 7: 1737-40.
5. Alarcón-Segovia D, Boffa MC, Branch W, Cervera R, Gharavi A, Khamashta M, et al. Prophylaxis of the antiphospholipid syndrome: a consensus report. Lupus. 2003; 12: 499-503.
6. Bertsias G, Ioannidis JPA, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. Report of a Task Force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 195-205.
7. Bertsias GK, Ioannidis JPA, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis. 2010; 69: 2074-82.
8. Groot N, de Graeff N, Avcin T, Bader-Meunier B, Dolezalova P, Feldman B, et al. European evidence-based recommendations for diagnosis and treatment of paediatric antiphospholipid syndrome: the SHARE initiative. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 1637-41.
9. Ruiz-Irastorza G, Cuadrado MJ, Ruiz-Arruza I, Brey R, Crowther M, Derksen R, et al. Evidence-based recommendations for the prevention and long-term management of thrombosis in antiphospholipid antibody-positive patients: report of a task force at the 13th International Congress on antiphospholipid antibodies. Lupus. 2011; 20: 206-18.
10. Crowther MA, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome II. Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. Thromb Res. 2005; 115: 3-8.
11. Meroni PL, Moia M, Derksen RH, Tincani A, McIntyre JA, Arnout JM, et al. Venous thromboembolism in the antiphospholipid syndrome: management guidelines for secondary prophylaxis. Lupus. 2003; 12: 504-7.
12. Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos A-M, Vandvik PO. VTE, Thrombophilia, Antithrombotic Therapy, and Pregnancy. Chest [Internet]. 2012; 141: e691S-e736S.
13. de Jesus GR, Agmon-Levin N, Andrade CA, Andreoli L, Chighizola CB, Porter TF, Salmon J, Silver RM, Tincani A, Branch DW. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force report on obstetric antiphospholipid syndrome. Autoimmun Rev. 2014; 13: 795-813.
14. Huchon C, Deffieux X, Beucher G, Capmas P, Carcopino X, Costedoat-Chalumeau N, et al. Pregnancy loss: French clinical practice guidelines. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016; 201: 18-26.
15. Andreoli L, Bertsias 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.
16. Abreu MM, Danowski A, Wahl DG, Amigo MC, Tektonidou M, Pacheco MS, et al. The relevance of "non-criteria" clinical manifestations of antiphospholipid syndrome: 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Technical Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Clinical Features. Autoimmun Rev. 2015; 14: 401-14.
17. Asherson RA et all. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus. 2003; 530-4.
18. Espinosa G, Cervera R. Current treatment of antiphospholipid syndrome: lights and shadows. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11: 586-96.
19. Pengo V, Ruffatti A, Tonello M, Cuffaro S, Banzato A,

Bison E, et al. Antiphospholipid syndrome: antibodies to Domain 1 of beta2-glycoprotein 1 correctly classify patients at risk. J Thromb Haemost. 2015; 13: 782-7.
20. Meneghel L, Ruffatti A, Gavasso S, Tonello M, Mattia E, Spiezia L, et al. Detection of IgG anti-Domain I beta2 Glycoprotein I antibodies by chemiluminescence immunoassay in primary antiphospholipid syndrome. Clinica chimica acta. 2015; 446: 201-5.
21. Zohoury N, Bertolaccini ML, Rodriguez-Garcia JL, Shums Z, Ateka-Barrutia O, Sorice M et al. Closing the Serological Gap in the Antiphospholipid Syndrome: The Value of "Non-criteria" Antiphospholipid Antibodies. J Rheumatol. 2017; 44: 1597-1602.
22. Arnaud L, Mathian A, Ruffatti A, Erkan D, Tektonidou M, Cervera R, Forastiero R, Pengo V, Lambert M, Martinez-Zamora MA, Balasch J, Zuily S, Wahl D, Amoura Z. Efficacy of aspirin for the primary prevention of thrombosis in patients with antiphospholipid antibodies: an international and collaborative meta-analysis. Autoimmun Rev. 2014; 13: 281-91.
23. Erkan D, Harrison MJ, Levy R, Peterson M, Petri M, Sammaritano L, et al. Aspirin for primary thrombosis prevention in the antiphospholipid syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in asymptomatic antiphospholipid antibody-positive individuals. Arthritis Rheum. 2007; 56: 2382-91.
24. Erkan D, Unlu O, Sciascia S, Belmont HM, Branch DW, Cuadrado MJ et al. Hydroxychloroquine in the primary thrombosis prophylaxis of antiphospholipid antibody positive patients without systemic autoimmune disease. Lupus 2017; 1.
25. Nuri E, Taraborelli M, Andreoli L, Tonello M, Gerosa M, Calligaro A. Long-term use of hydroxychloroquine reduces antiphospholipid antibodies levels in patients with primary antiphospholipid syndrome. Immunol Res. 2017; 65: 17-24.
26. Taraborelli M, Reggia R, Dall'Ara F, Fredi M, Andreoli L, Gerosa M, Hoxha A,Massaro L, Tonello M, Costedoat-Chalumeau N, Cacoub P, Franceschini F, Meroni PL,Piette JC, Ruffatti A, Valesini G, Harris EN, Tincani A. Longterm Outcome of Patients with Primary Antiphospholipid Syndrome: A Retrospective Multicenter Study. J Rheumatol. 2017; 44: 1165-72.
27. Erkan D, Aguiar CL, Andrade D, Cohen H, Cuadrado MJ, Danowski A, et al. 14th International Congress on Antiphospholipid Antibodies Task Force Report on Antiphospholipid Syndrome Treatment Trends. Autoimmunity Reviews. 2014; 13: 685-96.
28. van den Hoogen LL, Fritsch-Stork RD, Versnel MA, Derksen RH, van Roon JA, Radstake TR. Monocyte type I interferon signature in antiphospholipid syndrome is related to proinflammatory monocyte subsets, hydroxychloroquine and statin use. Ann Rheum Dis. 2016; 75: e81.
29. Emmi G, Urban ML, Scalera A, Becatti M, Fiorillo C, Silvestri E, Prisco D. Repeated low-dose courses of rituximab in SLE-associated antiphospholipid syndrome: Data from a tertiary dedicated centre. Semin Arthritis Rheum. 2017; 46: e21-e23.
30. Tenti S, Guidelli GM, Bellisai F, Galeazzi M, Fioravanti A. Long-term treatment of antiphospholipid syndrome with intravenous immunoglobulin in addition to conventional therapy. Clin Exp Rheumatol. 2013; 31: 877-82.
31. Kronbichler A, Frank R, Kirschfink M, Szilágyi Á, Csuka D, Prohászka Z, et al. Efficacy of eculizumab in a patient with immunoadsorption-dependent catastrophic antiphospholipid syndrome: a case report. Medicine (Baltimore). 2014; 93: e143.
32. Pengo V, Denas G, Zoppellaro G, Padayattil Jose S, Hoxha A, Ruffatti A, et al. Rivaroxaban vs warfarin in high-risk patients with antiphospholipid syndrome. Blood. 2018 Jul 12. [Epub ahead of print].
33. Mekinian A, Lazzaroni MG, Kuzenko A, Alijotas-Reig J, Ruffatti A, Levy P, et al. The efficacy of hydroxychloroquine for obstetrical outcome in anti-phospholipid syndrome: Data from a European multicenter retrospective study. Autoimmunity reviews. 2015; 14: 498-502.
34. Bramham K, Thomas M, Nelson-Piercy C, Khamashta M, Hunt J. First-trimester low-dose prednisolone in refractory antiphospholipid antibody-related pregnancy loss. Blood. 2011; 117: 6948-51.
35. Ruffatti A, Favaro M, Hoxha A, Zambon A, Marson P, Del Ross T, et al. Apheresis and intravenous immunoglobulins used in addition to conventional therapy to treat high-risk pregnant antiphospholipid antibody syndrome patients. A prospective study. J Reprod Immunol. 2016; 115: 14-9.
36. Lefkou E, Mamopoulos A, Dagklis T, Vosnakis C, Rousso D, Girardi G. Pravastatin improves pregnancy outcomes in obstetric antiphospholipid syndrome refractory to antithrombotic therapy. The Journal of clinical investigation. 2016; 126: 2933-40.
37. Erkan D, Vega J, Ramón G, Kozora E, Lockshin MD. A pilot open-label phase II trial of rituximab for non-criteria manifestations of antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum. 2013; 65: 464-71.
38. Cervera R, Rodríguez-Pintó I, Espinosa G. The diagnosis and clinical management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: A comprehensive review. J Autoimmun. 2018; 92: 1-11.
39. Shapira I, Andrade D, Allen SL, Salmon JE. Brief report: induction of sustained remission in recurrent catastrophic antiphospholipid syndrome via inhibition of terminal complement with eculizumab. Arthritis Rheum. 2012; 64: 2719-23.
40. Legault K, Schunemann H, Hillis C, Yeung C, Akl EA, Carrier M, et al. McMaster RARE-Bestpractices clinical practice guideline on diagnosis and management of the catastrophic antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost. 2018 Jun 7. [Epub ahead of print].

MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE, LITERATURE REVIEW AND UNMET NEEDS

S. BELLANDO RANDONE

Dipartimento di Medicina sperimentale e clinica Universitaria degli Studi di Firenze

Non pervenuto.

SIMPOSIO SIR-REDO (REUMATOLOGHEDONNE): GLI STILI DI VITA NEI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE

Moderatori: M.S. Chimenti (Roma), E. Gremese (Roma), M. Mosca (Pisa)

- Impatto dell'alimentazione sulle terapie per le malattie autoimmuni reumatologiche
  Relatore: *L. Andreoli* (Brescia)

- Infiammazione e prevenzione del rischio cardiovascolare: qual è il ruolo dell'esercizio fisico?
  Relatore: *A. Afeltra* (Roma)

- Stress, dolore e infiammazione: si può intervenire sul circolo vizioso?
  Relatore: *P. Sarzi-Puttini* (Milano)

COMUNICAZIONI

- Gli effetti dell'esercizio fisico nei pazienti affetti da spondiloartrite
  G.L. Fonti, P. Conigliaro, M.S. Chimenti, P. Triggianese, E. Greco, F. Pavone, I.M. Lombardo, R. Perricone
  (Roma)

IMPATTO DELL'ALIMENTAZIONE SULLE TERAPIE PER LE MALATTIE AUTOIMMUNI REUMATOLOGICHE

L. ANDREOLI[1,2], C. BAZZANI[1], A. TINCANI[1,2], M. CUTOLO[3]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; [3]U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Genova e IRCCS Policlinico Ospedale San Martino, Genova

INTRODUZIONE

Le abitudini alimentari sono parte integrante dei cosiddetti "stili di vita" che hanno un impatto sulla salute degli individui, sia in termini di predisposizione a sviluppare uno stato di malattia, sia come modulazione in senso prognostico di condizioni patologiche croniche. In tal senso, la relazione tra nutrizione e malattie reumatiche sta generando interesse sempre crescente non solo tra i pazienti che chiedono indicazioni al proprio Reumatologo in merito alla "dieta giusta" per la propria malattia, ma anche nella comunità scientifica che sta investendo energie nella comprensione degli effetti immunomodulatori di diverse componenti nutrizionali contenute nei cibi (1), dell'influenza del microbioma sull'insorgenza ed evoluzione delle malattie reumatiche (2), e dell'impatto della dieta sulla gestione delle comorbilità frequentemente presenti nei malati reumatici (3). Questo articolo si propone di passare in rassegna le principali tematiche riguardanti la nutrizione che il Reumatologo può incontrare nella sua pratica clinica quotidiana, fornendo un aggiornamento delle evidenze scientifiche ispirato al *XVII Mediterranean Congress of Rheumatology* dal titolo "Effect of the diet and the climate in rheumatic and muscoloskeletal diseases" che si è tenuto a Genova in aprile 2018 con patrocinio dello European League against Rheumatism (EULAR) e della Società Italiana di Reumatologia (SIR).

PERCHÉ IL REUMATOLOGO DOVREBBE INTERESSARSI ALLA DIETA? LA NECESSITÀ DI EDUCARE IL PAZIENTE AGLI STILI DI VITA PER MIGLIORARE LA PROGNOSI DELLE MALATTIE REUMATICHE

Effetti metabolici dei glucocorticoidi: esiste una dose di sicurezza?

I glucocorticoidi sono considerati il cardine della terapia delle malattie reumatiche (4) e vengono utilizzati a dosaggio medio-alto durante l'induzione di remissione di malattia per poi essere scalati e mantenuti a basso dosaggio (se la sospensione non è possibile) nella fase di mantenimento di remissione. Il Reumatologo ha il compito di educare il paziente a corretti stili di vita volti a minimizzare gli effetti metabolici dei glucocorticoidi, con particolare riferimento all'insorgenza di iperglicemia/diabete mellito e all'incremento del rischio cardiovascolare. Consigli molto semplici ma di fondamentale importanza sono: bere molta acqua; sforzarsi di contenere l'aumento di appetito indotto dallo steroide, seguendo una dieta ipocalorica e limitando il consumo di zuccheri; abbinare alla dieta una attività fisica quotidiana di tipo aerobico. Nella pratica clinica ci si chiede se esista un dosaggio "sicuro" di glucocorticoidi dal punto di vista delle alterazioni metaboliche. Questo argomento è stato affrontato da una Task Force dell'EULAR mediante revisione sistematica della letteratura e opinione degli esperti (5). Dosaggi di prednisone inferiori ai 5 mg al giorno sembrano essere sufficientemente sicuri, anche in pazienti che presentino concomitanti fattori di rischio cardiovascolare. Per dosaggi superiori ai 10 mg al giorno, la "bilancia rischio-beneficio" diventa svantaggiosa, in quanto il rischio di alterazioni glicemiche, metaboliche ossee e cardiovascolari può aumentare significativamente nella maggior parte dei pazienti. Per dosaggi compresi tra i 5 e i 10 mg al giorno, le caratteristiche individuali del paziente, soprattutto in termini di fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, diventano importanti per stabilire lo spartiacque tra il possibile beneficio e il possibile danno derivante dall'assunzione di glucocorticoidi. Per quanto riguarda gli effetti specifici sul metabolismo glicemico, sono stati individuati fattori protettivi e fattori di rischio (Fig. 1). La Task Force ha concluso che gli effetti metabolici dei glucocorticoidi devono essere sempre

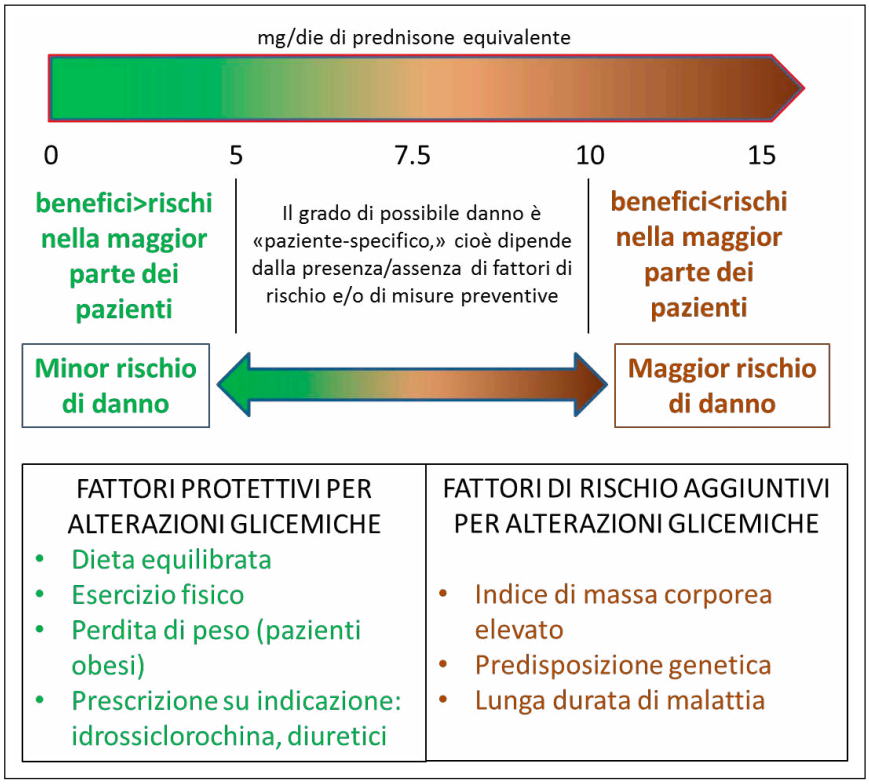


Figura 1 - Effetti dei diversi dosaggi di glucocorticoidi sul metabolismo glucidico in termini di rischio di sviluppare iperglicemia/diabete mellito (adattato da EULAR Task Force 2016, riferimento bibliografico n. 5).

tenuti in considerazione, soprattutto se assunti a dosaggi superiori ai 10 mg al giorno. Vengono raccomandate misure generali di prevenzione, tra cui una dieta ipocalorica povera in grassi saturi e con restrizione di sodio, una attività fisica mirante al raggiungimento di un peso corporeo normale, e la cessazione del fumo di sigaretta.

La vitamina D: un alleato contro l'osteoporosi, una possibile strategia di immunomodulazione

L'interesse per la vitamina D è sempre stato preminente in Reumatologia per i noti effetti sul metabolismo osseo. In particolare, il ruolo della vitamina D è cruciale nella prevenzione e nel trattamento della osteoporosi, una delle maggiori comorbilità osservate nelle malattie reumatiche a causa sia della infiammazione cronica che dell'utilizzo di glucocorticoidi (6). Risulta dunque importante nella gestione del malato reumatico la valutazione dello status vitaminico D mediante il dosaggio plasmatico di 25-OH vitamina D, cioè il precursore della forma attiva 1,25-OH vitamina D. Il paziente deve essere educato a conoscere le fonti di approvvigionamento di vitamina D e alla necessità di supplementazione qualora queste fonti non siano sufficienti o non siano percorribili. Circa il 80% della vitamina D si forma nella cute per azione delle radiazioni ultraviolette di tipo B (UVB), mentre il restante 20% proviene dalla dieta, in particolare da cibi di origine animale come il pesce e i latticini (7). A titolo esemplificativo, l'esposizione solare a corpo intero senza fotoprotezione, per 30 minuti in condizioni di cielo sereno, consente la produzione di 10.000-20.000 UI di vitamina D. Tuttavia, le abitudini di vita prevalentemente *indoor* e particolari diete con restrizioni sui prodotti di originale animale sono fattori predisponenti alla carenza di vitamina D, che ormai è pandemica non solo nei pazienti affetti da malattie croniche ma anche nella popolazione generale (7). Una recente indagine a livello europeo ha mostrato una significativa frequenza di ipovitaminosi D nei pazienti con Artrite Reumatoide e ha validato un questionario sviluppato con il patrocinio di EULAR (D-PRO) per stimare la possibilità di carenza di vitamina D in questi pazienti (8).

La nuova frontiera della vitamina D in Reumatologia consiste nel poter "sfruttare" i numerosi effetti immunomodulatori dimostrati dagli studi in vitro e dai modelli animali (9). La vitamina D, che andrebbe più propriamente chiamata "ormone D" (in quanto deriva dal colesterolo come tutti gli

ormoni steroidei), ha la possibilità penetrare nelle cellule, di legarsi al suo recettore intracitoplasmatico (Vitamin D Receptor - VDR) e di modulare l'espressione genica mediante il legame con il genoma (ruolo epigenetico). In particolare, la vitamina D avrebbe la capacità di incrementare la popolazione di cellule T regolatorie e di diminuire l'attività dei linfociti B, sia in termini di riduzione della proliferazione e differenziazione, sia come produzione anticorpale (10). Esistono dei dati epidemiologici che supportano l'importanza dello status vitaminico D nella prognosi delle malattie reumatiche (11). Ad oggi, tuttavia, non è chiaro come la supplementazione di vitamina D debba essere condotta ai fini immunomodulatori, anche a causa della variabilità di numerosi fattori da studio a studio (tipo di vitamina D utilizzata, schema di supplementazione, dosaggio, tipologia di pazienti arruolati). Pertanto, la ricerca clinica dovrà concentrarsi su questo aspetto per poter dare un risvolto traslazionale al nutrito corpo di evidenze a livello dei meccanismi cellulari (12). Resta comunque valida la raccomandazione di ricercare e correggere uno status vitaminico D carenziale in tutti i pazienti con malattie reumatiche, in particolare in coloro che abbiamo una prescrizione di non esporsi al sole come i pazienti con Connettivi Sistemiche come il Lupus Eritematoso Sistemico.

L'impatto dell'obesità nelle malattie reumatiche

L'obesità è un fenomeno emergente nei Paesi Occidentali, verosimilmente come effetto delle rapide modifiche che l'alimentazione e gli stili di vita hanno subito negli ultimi decenni. È emerso un interesse crescente allo studio del tessuto adiposo e delle sue proprietà secretorie, cioè alla produzione delle cosiddette "adipochine" (es. leptina, adiponectina, resistina, visfatina) (13). Dal punto di vista epidemiologico, è stato evidenziato come l'obesità e la sindrome metabolica siano più frequenti nelle malattie reumatiche che nella popolazione generale (14) e come l'obesità possa costituire un fattore prognostico negativo per la progressione di queste malattie (15). Siccome le adipochine sembrano avere degli effetti modulatori sul sistema immunitario, vi è la possibilità che l'obesità possa costituire un vero e proprio fattore predisponente all'autoimmunità (16).

A titolo di esempio prototipico, la obesità e la sindrome metabolica sono parte integrante del quadro clinico delle Spondiloartriti Sieronegative, in particolare della "Malattia Psoriasica". Le raccomandazioni stilate dei gruppi di lavoro internazionali (ASAS, GRAPPA, EULAR) sottolineano l'importanza dello stile di vita nella gestione a lungo termine dei pazienti, con particolare riferimento alla dieta e alla attività fisica come presupposti al calo ponderale (17).

L'obesità sembra avere delle relazioni anche con il trattamento delle malattie reumatiche, in particolare con le terapie biotecnologiche. Da un lato, la terapia con farmaci anti-TNF-alfa sembra avere un impatto sulla composizione della massa corporea dei pazienti, in termini di riduzione della massa magra e di aumento di quella grassa, in particolare del grasso viscerale che maggiormente si associa al rischio cardiovascolare (18). Dall'altro lato, è stato osservato in revisioni sistematiche della letteratura includenti pazienti con varie malattie autoimmuni che l'obesità può essere considerata un fattore predittivo di insufficiente risposta ai farmaci anti-TNF-alfa (19). Ciò non sembra invece sussistere per farmaci con meccanismo d'azione diverso dal blocco del TNF-alfa (20).

LE "FAQ" DEI PAZIENTI: QUALI RELAZIONI TRA LA DIETA E LE MALATTIE REUMATICHE?

"Qual è la dieta migliore per la mia malattia?" Le risposte dai trial clinici

Una delle domande che più frequentemente i pazienti rivolgono al medico relativamente al tema della nutrizione riguarda sicuramente l'esistenza di un regime alimentare che contribuisca alla cura della propria malattia, riducendone sintomatologia, riacutizzazioni e progressione clinica. Per rispondere a tale domanda, numerosi gruppi di ricerca hanno promosso, anche in campo reumatologico, studi diversamente orientati a definire l'opportunità di svariati sistemi dietetici in relazione alle diverse patologie reumatiche.

La patologia più studiata in tal senso è certamente l'artrite reumatoide (AR). Diversi trial clinici sono stati disegnati per definire gli effetti che differenti interventi nutrizionali (restrizione/limitazione nel consumo di proteine animali, grassi o carboidrati, supplementazione dietetica con antiossidanti, vitamine o specifici acidi grassi, limitazione nell'uso di sale e di alcool) potessero determinare sull'attività di malattia e sulla qualità di vita dei pazienti affetti da AR (21).

Per quanto tali studi siano caratterizzati da una limitata numerosità campionaria e risultino dif-

ficilmente confrontabili, poiché estremamente eterogenei per metodologia, disegno dello studio e per intervento nutrizionale indagato, sembrano tuttavia emergere delle evidenze circa i potenziali benefici di alcune tipologie di dieta, quali la Dieta Mediterranea (DM) (22) ed alcuni sottotipi di dieta vegetariana (23, 24), nel controllo dell'attività clinica dell'AR. Anche un moderato consumo di alcool (25, 26) e l'assunzione integrativa di acidi grassi polinsaturi omega-3 (AGP-omega-3) sembrano correlare, in alcuni studi, con una minore attività di malattia (27-29). Più scarse sono le evidenze circa altri interventi nutrizionali, quali le "diete di privazione" caratterizzate dall'eliminazione di specifici alimenti dalla dieta. Per quanto riguarda le altre patologie reumatiche, un numero più limitato di studi ha valutato gli effetti della dieta in soggetti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, riscontrando potenziali effetti positivi legati alla supplementazione dietetica con vitamina D (30), olio di lino (31), olio di pesce (32) e dieta ricca di fibre e vitamina B6 (33).

Dibattuto e poco chiaro è il tema degli effetti della nutrizione sulla Sindrome Fibromialgica (SFM) (34).

Tre studi sono stati pubblicati relativamente all'effetto positivo di sistemi dietetici vegetariani sui parametri di valutazione della percezione del sintomo dolore e sulla percezione della qualità di vita in pazienti affette da SFM (35-37).

Ancora più limitati e controversi sono i dati pubblicati relativamente alle relazioni tra interventi nutrizionali ed altre patologie autoimmuni sistemiche, quali la Sclerosi Sistemica (38) e la Sindrome di Sjögren (39).

Oltre alle ben note indicazioni dietetiche riguardanti la restrizione di cibi ricchi in purine nei pazienti con gotta cronica, diversi supplementi nutrizionali a base di aminoacidi, antiossidanti, minerali essenziali, acidi grassi polinsaturi, agenti prebiotici e probiotici sono stati testati al fine di dimostrare un effetto benefico in termini di riduzione degli attacchi di gotta. Tuttavia, una revisione sistematica della letteratura ha mostrato la scarsità di studi di buona qualità e dunque non vi sono evidenze scientifiche per supportare la supplementazione dietetica nei pazienti affetti da gotta cronica (40).

"Cos'è la Dieta Mediterranea?
Potrebbe essere indicata per la mia malattia?"

La DM, così chiamata perché ispirata alle tradizioni alimentari dei paesi che di affacciano sul Mar Mediterraneo, è ormai da anni riconosciuta come cardine nutrizionale almeno per la prevenzione delle malattie cardiovascolari. Più recentemente tuttavia, è stato riconosciuto il suo ruolo anche in altri campi della medicina, essendosi dimostrata efficace anche nella prevenzione di altre patologie croniche come dislipidemia, diabete, obesità, neoplasie (41).

Il modello nutrizionale mediterraneo non è uno specifico programma dietetico, ma rappresenta piuttosto un insieme di abitudini alimentari che si distinguono per il basso contenuto di acidi grassi saturi e l'alto contenuto di acidi grassi monoinsaturi e per la ricchezza di carboidrati e fibre. La DM, nella pratica, predilige il consumo di frutta e verdura di stagione, mentre limita il consumo di grassi animali, a favore di un elevato consumo di pesce, cereali e olio extravergine d'oliva. Il corretto bilanciamento dei diversi componenti dietetici (proteine, carboidrati e grassi) e la ricchezza in acidi grassi polinsaturi omega-3 (AGP-omega-3) rappresentano il caposaldo della DM. Gli AGP-omega-3, infatti, svolgono un importante effetto antinfiammatorio, potendo influenzare a diverso livello i sistemi dell'infiammazione (3).

Tali componenti dietetici, infatti, promuovono la formazione di eicosanoidi alternativi ad effetto antinfiammatorio, riducono la produzione di citochine proinfiammatorie, inibiscono l'attivazione dei T linfociti e determinano la down-regolazione di alcuni enzimi catabolici coinvolti nella degradazione della cartilagine articolare (42).

Per quanto i trial clinici condotti in campo reumatologico a sostegno della DM non siano numerosi (22), i vantaggi di tale atteggiamento nutrizionale possono essere dedotti indirettamente anche da diversi studi clinici incentrati sulla integrazione dietetica con AGP-omega-3 in soggetti affetti da malattie infiammatorie croniche. L'implementazione dietetica con AGP-omega-3 infatti sembra migliorare l'andamento clinico dei pazienti affetti da artrite reumatoide e spondilite, attraverso la riduzione nel consumo di farmaci antinfiammatori non steroidei, il miglioramento degli score di percezione del dolore e il miglioramento del quadro clinico articolare (43, 44).

"Che relazione c'è tra glutine
e malattie reumatiche?"

Gli effetti del glutine sulla salute e sull'attività del sistema immunitario sono ormai molto noti, data la vastità di studi clinici concernenti la ma-

lattia celiaca. Da studi condotti su modelli animali emergono evidenze relative agli effetti diretti del glutine sulla stimolazione del sistema immunitario innato e sulla produzione di citochine proinfiammatorie e chemochine. Il glutine inoltre sembra esercitare un effetto perturbante sul microbioma e, più in generale, sull'intero ecosistema intestinale. Attraverso meccanismi non ancora del tutto chiariti, il glutine può infatti determinare una disbiosi infiammatoria e produrre alterazioni a carico della permeabilità e del metabolismo cellulare intestinale (45).
Considerata la stretta relazione tra la malattia celiaca e le patologie autoimmuni, diversi studi sono stati promossi per definire il ruolo del glutine e quindi della gluten-free-diet in differenti condizioni cliniche a patogenesi autoimmune, quali il diabete mellito tipo 1, la sclerosi multipla, la tiroidite autoimmune. In ambito reumatologico, due studi hanno riportato effetti positivi della dieta vegana priva di glutine in pazienti affetti da AR, dimostrando sia un miglioramento del quadro infiammatorio articolare, sia un potenziale effetto ateroprotettivo (24, 46).
Nonostante le evidenze relative ai potenziali effetti negativi del glutine sulle malattie a genesi autoimmune, ad oggi gli studi pubblicati relativamente all'efficacia della dieta priva di glutine nella malattia-autoimmune-non-celiaca sono ancora piuttosto limitati e insufficienti per poter proporre delle raccomandazioni a riguardo.
Resta a questo proposito da definire anche il problema della gluten sensitivity o sensibilità al glutine, entità clinica emergente e ancora oggetto di definizione e discussione da parte degli esperti. Tale condizione si caratterizza per la comparsa, dopo assunzione di glutine, di sintomatologia intestinale ed extraintestinale simil-celiaca, in assenza di criteri diagnostici compatibili con una condizione di allergia al grano o di celiachia. Recenti studi hanno ipotizzato una relazione tra gluten sensitivity e malattie reumatiche (spondiloartriti e fibromialgia), suggerendo un possibile ruolo della dieta nella gestione clinica di tali patologie (47).

"Esistono dei cibi che possono interferire con i farmaci che prendo per la mia malattia?"
Come è noto, l'assunzione di cibo e bevande, ma anche di integratori e prodotti erboristici, può influire sull'azione dei farmaci, determinandone variazioni dell'efficacia o aumentandone la tossicità. Relativamente ai farmaci impiegati per la cura delle malattie reumatiche, esistono poche ma importanti interazioni che il paziente deve conoscere ed evitare. L'interazione più conosciuta è quella tra inibitori della calcineurina (tacrolimus e ciclosporina) e il succo di pompelmo. Condividendo il medesimo metabolismo epatico, il succo di pompelmo può infatti aumentare le concentrazioni plasmatiche di tali farmaci, esponendo a un maggior rischio di effetti collaterali (48). Anche i calcioantagonisti diidropiridinici e le statine possono subire effetti analoghi (48).
Meno nota è l'interazione tra isoniazide e assunzione di cibi contenenti istamina (tonno, sgombro) e tiramina (vari formaggi, vino rosso). Isoniazide infatti appartiene al gruppo degli inibitori delle monoamino-ossidasi/diamino-ossidasi (MAO/DAO), enzimi indispensabili per il metabolismo di tiramina e istamina. Il blocco della via metabolica MAO/DAO in concomitanza con l'assunzione di tali ammine biogene può determinare crisi ipertensive e sintomi da intossicazione (48).
L'alcool è noto per interferire con diverse categorie di farmaci, tra cui ansiolitici/antidepressivi, antinfiammatori non steroidei (FANS), statine, anticoagulanti (49).
Oltre che dall'alcool, l'effetto terapeutico degli anticoagulanti/antagonisti della vitamina K può essere modificato anche dalla assunzione di alimenti comuni, specialmente le verdure a foglia larga, ricche in vitamina K (49). Anche il ginseng può interferire con gli anticoagulanti, incrementando inoltre gli effetti di eparina, aspirina e FANS (49).
Da non sottovalutare sono infine le interazioni farmacologiche con gli integratori alimentari naturali. Per esempio, l'"erba di San Giovanni" o iperico perforato, utilizzato frequentemente come blando antidepressivo, è un induttore degli enzimi epatici e può modificare la concentrazione ematica o gli effetti terapeutici di svariati farmaci di uso comune, come ciclosporina, warfarin, antidepressivi selettivi del reuptake di serotonina e contraccettivi orali (50).

CONCLUSIONI

Stiamo assistendo ad un rinnovato interesse nei confronti della nutrizione e del suo effetto sull'insorgenza e sulla progressione delle malattie reumatiche. Tuttavia, si tratta di una tematica non ancora radicata nei programmi del Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia e nel percorso di formazione degli Specialisti in Reumatologia. Si potrebbe argomentare che la gestione della dieta

e dell'educazione alimentare non sia compito del Reumatologo, ma bisogna altresì considerare che il Reumatologo ha un rapporto privilegiato con il malato cronico e con la sua famiglia e dunque può efficacemente veicolare dei messaggi di sensibilizzazione ai corretti stili di vita (51). È necessario che il Reumatologo venga supportato da raccomandazioni e linee guida stilate in ambito multidisciplinare, con la necessaria presenza di esperti in dietistica. In quest'ottica, ci si auspica che le recenti raccomandazioni sugli interventi nutrizionali da applicare in pazienti con Psoriasi e Artrite Psoriasica, rilasciate dal "National Psoriasis Foundation Medical Board" (52), siano da esempio per la realizzazione di simili progetti riguardanti altre malattie reumatiche. La EULAR School of Rheumatology (ESoR) ha in preparazione (on line nel 2019) un modulo (che sarà online nel 2019) su "Nutrition in Rheumatic Diseases" con edizioni per Reumatologi, Operatori Sanitari e Pazienti.

BIBLIOGRAFIA

1. Dahan S, Segal Y, Shoenfeld Y. Dietary factors in rheumatic autoimmune diseases: a recipe for therapy? Nature reviews Rheumatology. 2017; 13: 348-58.
2. Shamriz O, Mizrahi H, Werbner M, Shoenfeld Y, Avni O, Koren O. Microbiota at the crossroads of autoimmunity. Autoimmunity reviews. 2016; 15: 859-69.
3. Cutolo M, Nikiphorou E. Don't neglect nutrition in rheumatoid arthritis! RMD open. 2018; 4: e000591.
4. Trombetta AC, Meroni M, Cutolo M. Steroids and Autoimmunity. Frontiers of hormone research. 2017; 48: 121-32.
5. Strehl C, Bijlsma JW, de Wit M, Boers M, Caeyers N, Cutolo M, et al. Defining conditions where long-term glucocorticoid treatment has an acceptably low level of harm to facilitate implementation of existing recommendations: viewpoints from an EULAR task force. Annals of the rheumatic diseases. 2016; 75: 952-7.
6. Straub RH, Cutolo M, Pacifici R. Evolutionary medicine and bone loss in chronic inflammatory diseases - A theory of inflammation-related osteopenia. Seminars in arthritis and rheumatism. 2015; 45: 220-8.
7. Holick MF. Vitamin D deficiency. The New England journal of medicine. 2007; 357: 266-81.
8. Vojinovic J, Tincani A, Sulli A, Soldano S, Andreoli L, Dall'Ara F, et al. European multicentre pilot survey to assess vitamin D status in rheumatoid arthritis patients and early development of a new Patient Reported Outcome questionnaire (D-PRO). Autoimmunity reviews. 2017; 16: 548-54.
9. Cutolo M, Plebani M, Shoenfeld Y, Adorini L, Tincani A. Vitamin D endocrine system and the immune response in rheumatic diseases. Vitamins and hormones. 2011; 86: 327-51.
10. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Seriolo B. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. Annals of the New York Academy of Sciences. 2014; 1317: 39-46.
11. Cutolo M. Further emergent evidence for the vitamin D endocrine system involvement in autoimmune rheumatic disease risk and prognosis. Annals of the rheumatic diseases. 2013; 72: 473-5.
12. Cianferotti L, Bertoldo F, Bischoff-Ferrari HA, Bruyere O, Cooper C, Cutolo M, et al. Vitamin D supplementation in the prevention and management of major chronic diseases not related to mineral homeostasis in adults: research for evidence and a scientific statement from the European society for clinical and economic aspects of osteoporosis and osteoarthritis (ESCEO). Endocrine. 2017; 56: 245-61.
13. Francisco V, Pino J, Campos-Cabaleiro V, Ruiz-Fernandez C, Mera A, Gonzalez-Gay MA, et al. Obesity, Fat Mass and Immune System: Role for Leptin. Frontiers in physiology. 2018; 9: 640.
14. Medina G, Vera-Lastra O, Peralta-Amaro AL, Jimenez-Arellano MP, Saavedra MA, Cruz-Dominguez MP, et al. Metabolic syndrome, autoimmunity and rheumatic diseases. Pharmacological research. 2018; 133: 277-88.
15. Baker JF, England BR, Mikuls TR, Sayles H, Cannon GW, Sauer BC, et al. Obesity, Weight Loss, and Progression of Disability in Rheumatoid Arthritis. Arthritis care & research. 2018.
16. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. Autoimmunity reviews. 2014; 13: 981-1000.
17. Ramonda R. Spondilyoarthritis and Psoriatic Arthritis: Management: from guidelines up to the last treatment issues. Lecture at the Mediterranean Congress of Rheumatology, Genova, Italy, 2018. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36 (Suppl. 109), S-40.
18. Marouen S, Barnetche T, Combe B, Morel J, Daien CI. TNF inhibitors increase fat mass in inflammatory rheumatic disease: a systematic review with meta-analysis. Clinical and experimental rheumatology. 2017; 35: 337-43.
19. Singh S, Facciorusso A, Singh AG, Casteele NV, Zarrinpar A, Prokop LJ, et al. Obesity and response to anti-tumor necrosis factor-alpha agents in patients with select immune-mediated inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2018; 13: e0195123.
20. Shan J, Zhang J. Impact of obesity on the efficacy of different biologic agents in inflammatory diseases: A systematic review and meta-analysis. Joint, bone, spine: revue du rhumatisme. 2018.
21. Petterson S, Philippou E. Rodomar C, Nikiphorou. The role of diet on rheumatoid arthritis: what do clinical trials tell us? XVII Mediterranean Congress of Rheumatology, Genova, Italy, 2018. Oral Comunication. Clin Exp Rheumatol. 2018; 36 (Suppl. 109), S-14.
22. Skoldstam L, Hagfors L, Johansson G. An experimental study of a Mediterranean diet intervention for pa-

tients with rheumatoid arthritis. Annals of the rheumatic diseases. 2003; 62: 208-14.
23. Kjeldsen-Kragh J, Haugen M, Borchgrevink CF, Laerum E, Eek M, Mowinkel P, et al. Controlled trial of fasting and one-year vegetarian diet in rheumatoid arthritis. Lancet (London, England). 1991; 338: 899-902.
24. Hafstrom I, Ringertz B, Spangberg A, von Zweigbergk L, Brannemark S, Nylander I, et al. A vegan diet free of gluten improves the signs and symptoms of rheumatoid arthritis: the effects on arthritis correlate with a reduction in antibodies to food antigens. Rheumatology (Oxford, England). 2001; 40: 1175-9.
25. Maxwell JR, Gowers IR, Moore DJ, Wilson AG. Alcohol consumption is inversely associated with risk and severity of rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford, England). 2010; 49: 2140-6.
26. Bergman S, Symeonidou S, Andersson ML, Soderlin MK. Alcohol consumption is associated with lower self-reported disease activity and better health-related quality of life in female rheumatoid arthritis patients in Sweden: data from BARFOT, a multicenter study on early RA. BMC musculoskeletal disorders. 2013; 14: 218.
27. Gioxari A, Kaliora AC, Marantidou F, Panagiotakos DP. Intake of omega-3 polyunsaturated fatty acids in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif). 2018; 45: 114-24.e4.
28. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. Biochemical Society transactions. 2017; 45: 1105-15.
29. Matsumoto Y, Sugioka Y, Tada M, Okano T, Mamoto K, Inui K, et al. Monounsaturated fatty acids might be key factors in the Mediterranean diet that suppress rheumatoid arthritis disease activity: The TOMORROW study. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). 2018; 37: 675-80.
30. Dall'Ara F, Cutolo M, Andreoli L, Tincani A, Paolino S. Vitamin D and systemic lupus erythematous: a review of immunological and clinical aspects. Clinical and experimental rheumatology. 2018; 36: 153-62.
31. Clark WF, Kortas C, Heidenheim AP, Garland J, Spanner E, Parbtani A. Flaxseed in lupus nephritis: a two-year nonplacebo-controlled crossover study. Journal of the American College of Nutrition. 2001; 20 (Suppl. 2):143-8.
32. Arriens C, Hynan LS, Lerman RH, Karp DR, Mohan C. Placebo-controlled randomized clinical trial of fish oil's impact on fatigue, quality of life, and disease activity in Systemic Lupus Erythematosus. Nutrition journal. 2015; 14: 82.
33. Minami Y, Hirabayashi Y, Nagata C, Ishii T, Harigae H, Sasaki T. Intakes of vitamin B6 and dietary fiber and clinical course of systemic lupus erythematosus: a prospective study of Japanese female patients. Journal of epidemiology. 2011; 21: 246-54.
34. Bjorklund G, Dadar M, Chirumbolo S, Aaseth J. Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? Biomedicine & pharmacotherapy = Biomedecine & pharmacotherapie. 2018; 103: 531-8.
35. Hostmark AT, Lystad E, Vellar OD, Hovi K, Berg JE. Reduced plasma fibrinogen, serum peroxides, lipids, and apolipoproteins after a 3-week vegetarian diet. Plant foods for human nutrition (Dordrecht, Netherlands). 1993; 43: 55-61.
36. Kaartinen K, Lammi K, Hypen M, Nenonen M, Hanninen O, Rauma AL. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. Scandinavian journal of rheumatology. 2000; 29: 308-13.
37. Donaldson MS, Speight N, Loomis S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. BMC complementary and alternative medicine. 2001; 1: 7.
38. DiGiacomo RA, Kremer JM, Shah DM. Fish-oil dietary supplementation in patients with Raynaud's phenomenon: a double-blind, controlled, prospective study. The American journal of medicine. 1989; 86: 158-64.
39. Singh M, Stark PC, Palmer CA, Gilbard JP, Papas AS. Effect of omega-3 and vitamin E supplementation on dry mouth in patients with Sjogren's syndrome. Special care in dentistry : official publication of the American Association of Hospital Dentists, the Academy of Dentistry for the Handicapped, and the American Society for Geriatric Dentistry. 2010; 30: 225-9.
40. Andres M, Sivera F, Falzon L, Buchbinder R, Carmona L. Dietary supplements for chronic gout. The Cochrane database of systematic reviews. 2014: Cd010156.
41. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. Nutrition reviews. 2006; 64 (2 Pt 2): S27-47.
42. Sales C, Oliviero F, Spinella P. [Role of omega-3 polyunsaturated fatty acids in diet of patients with rheumatic diseases]. Reumatismo. 2008; 60: 95-101.
43. Leeb BF, Sautner J, Andel I, Rintelen B. Intravenous application of omega-3 fatty acids in patients with active rheumatoid arthritis. The ORA-1 trial. An open pilot study. Lipids. 2006; 41: 29-34.
44. Sundstrom B, Stalnacke K, Hagfors L, Johansson G. Supplementation of omega-3 fatty acids in patients with ankylosing spondylitis. Scandinavian journal of rheumatology. 2006; 35: 359-62.
45. Lerner A, Shoenfeld Y, Matthias T. Adverse effects of gluten ingestion and advantages of gluten withdrawal in nonceliac autoimmune disease. Nutrition reviews. 2017; 75: 1046-58.
46. Elkan AC, Sjoberg B, Kolsrud B, Ringertz B, Hafstrom I, Frostegard J. Gluten-free vegan diet induces decreased LDL and oxidized LDL levels and raised atheroprotective natural antibodies against phosphorylcholine in patients with rheumatoid arthritis: a randomized study. Arthritis research & therapy. 2008; 10: R34.
47. Isasi C, Tejerina E, Moran LM. Non-celiac gluten sensitivity and rheumatic diseases. Reumatologia clinica. 2016; 12: 4-10.

48. Masuko K, Tohma S, Matsui T. Potential food-drug interactions in patients with rheumatoid arthritis. International journal of rheumatic diseases. 2013; 16: 122-8.
49. http://www.aifa.gov.it/content/interazioni-farmaci-alimenti-favorire-l E2%80%99azione-terapeutica-edevitare-combinazioni-potenziali
50. Zhou S, Chan E, Pan SQ, Huang M, Lee EJ. Pharmacokinetic interactions of drugs with St John's wort. Journal of psychopharmacology (Oxford, England). 2004; 18: 262-76.
51. Burmester GR, Bijlsma JWJ, Cutolo M, McInnes IB. Managing rheumatic and musculoskeletal diseases - past, present and future. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 443-8.
52. Ford AR, Siegel M, Bagel J, Cordoro KM, Garg A, Gottlieb A, et al. Dietary Recommendations for Adults With Psoriasis or Psoriatic Arthritis From the Medical Board of the National Psoriasis Foundation: A Systematic Review. JAMA dermatology. 2018; 154: 934-50.

INFIAMMAZIONE E PREVENZIONE DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE: QUAL È IL RUOLO DELL'ESERCIZIO FISICO?

A. AFELTRA

U.O.C. di ImmunoReumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

INTRODUZIONE

Fin dall'antichità, l'esercizio fisico è considerato una componente centrale della salute. Nel 400 A.C., Ippocrate, il pioniere della medicina occidentale, affermava che "se l'alimentazione e l'attività fisica sono inadeguati il corpo si ammala".
Le prime evidenze epidemiologiche sul ruolo dell'attività fisica per la salute risalgono all'inizio degli anni 50 del secolo scorso. Il primo studio in questo campo è stato condotto da Morris e colleghi tra gli impiegati del London Transport Executive and Post Office employeers. Gli autori dimostravano che i lavoratori con impiego che prevedeva attività fisica (postini) presentavano tassi di mortalità ridotti per patologie cardiovascolari rispetto ai lavoratori sedentari (autisti di autobus e operatori telefonici) (1).
Da allora, crescenti evidenze epidemiologiche hanno dimostrato chiaramente che l'attività fisica è associata alla riduzione del rischio di patologiche cardio-vascolari e cerebro-vascolari e di patologie metaboliche come diabete mellito e sindrome metabolica (2, 3).
Tuttavia, è stato chiaramente evidenziato che il beneficio dell'esercizio fisico si estende anche alla salute dell'apparato muscolo-scheletrico, ed in particolare, si associa al decremento dell'incidenza di fratture vertebrali e fratture d'anca (4).
Recenti dati suggeriscono, inoltre, che l'attività fisica gioca un ruolo importante nella prevenzione di alcuni tumori maligni, in particolare, il cancro del colon e della mammella. È stato dimostrato che l'esercizio fisico esercita un'azione protettiva sui disturbi dell'umore, in particolare sulla depressione (4).
Considerando la relazione tra attività fisica e salute da una prospettiva diversa, è importante considerare in maniera differente l'impatto epidemiologico dell'inattività fisica. Essa è attualmente considerata uno dei principali problemi di salute pubblica in tutto il mondo (5). Infatti è il quarto fattore di rischio indipendente per almeno il 27% dei casi di diabete mellito e per il 30% dei casi di patologia cardio-vascolare (4). Nonostante la rilevanza epidemiologica, la definizione dell'inattività fisica e delle sue componenti non è ancora chiara. La componente meglio definita dell'inattività fisica è la sedentarietà o, meglio, il comportamento sedentario (sedentary behaviour) (1, 6). Nei decenni passati, il sedentary behaviour è stato definito sulla base delle raccomandazioni per la promozione dell'esercizio fisico come attività fisica non sufficiente per soddisfare quanto richiesto da tali raccomandazioni (7). Le definizioni recenti tendono, invece, a considerare il sedentary behaviour come un'entità distinta dell'insufficiente attività fisica.
Caratteristica definente del sedentary behaviour è il mantenimento della posizione seduta ed il ridotto dispendio energetico (7, 8). Di conseguenza, il sedentary behaviour comprende un ampio spettro di attività: guardare la TV, parlare al telefono, leggere, mangiare, lavorare al computer, giocare ai video-giochi, guidare, eccetera.

ESERCIZIO FISICO, SEDENTARIETÀ E RISCHIO CARDIO-VASCOLARE

È stato ampiamente dimostrato che l'esercizio fisico è un fattore protettivo per il rischio di patologie cardio e cerebro-vascolari.
Gli studi epidemiologici hanno chiarito che l'entità di esercizio fisico associato ad una riduzione del rischio cardio-vascolare è almeno 150 minuti a settimana di attività fisica moderata o intensa. Su questo dato si basano le raccomandazioni inter-

nazionali World Health Organization (WHO), la cui ultima versione è stata pubblicata nel 2010 (4). Secondo i dati del Progetto PASSI (Progressi delle Aziende Sanitarie per la Salute in Italia) promosso dal Ministero della Salute, soltanto il 36% degli adulti italiani tra i 30 e i 60 anni soddisfa le raccomandazioni WHO (9).

Al contrato, il sedentary behaviour è uno dei principali fattori di rischio cardio-vascolare (10). È particolarmente importante sottolineare che il contributo epidemiologico dell'esercizio fisico e del sedentary behaviour sono indipendenti. Infatti, anche in presenza di adeguata attività fisica, un prolungato sedentary behaviour determina un aumento del rischio epidemiologico, non compensato dall'attività fisica (11).

ESERCIZIO FISICO, INFIAMMAZIONE E AUTOIMMUNITÀ

Negli ultimi anni, si sono accumulate crescenti evidenze sulla capacità dell'esercizio fisico di influenzare le risposte del sistema immunitario e l'infiammazione. In una recente revisione della letteratura, tali evidenze sono state vagliate criticamente (12).

L'attività fisica sembra avere un impatto tanto sull'immunità innata quanto sull'immunità adattativa. L'esercizio fisico è associato ad una riduzione della capacità chemiotattica dei neutrofili e ad un incremento della loro demarginazione periferica. Inoltre, l'attività fisica sembra determinare una riduzione dell'espressione dei toll like receptors e della capacità dei macrofagi di presentare gli antigeni. Gli effetti dell'attività fisica sui linfociti sono molteplici: la conta linfocitaria aumenta in corso di esercizio fisico, in particolare, con riduzione dei Th1 e aumento dei T regolatori. Diversi studi mostrano un aumento di interleukina 10 (IL10) e dell'antagonista recettoriale di IL1 in associazione all'attività fisica (12).

Oltre alle evidenze traslazionali, alcuni studi epidemiologici hanno dimostrato un'associazione tra attività fisica e incidenza di malattie autoimmuni sistemiche.

In particolare, Di Giuseppe e colleghi hanno condotto uno studio di coorte su oltre 30.000 soggetti, dimostrando una riduzione di circa il 40% del rischio relativo di artrite reumatoide nelle donne in cui si registrava il maggior tempo dedicato all'attività fisica, anche dopo aggiustamento per età, tabagismo e body mass index (13).

ESERCIZIO FISICO E SEDENTARIETÀ NELLE MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE: L'ESEMPIO DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

Diverse evidenze suggeriscono una riduzione dell'attività fisica nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (14, 15). In generale, nonostante la maggior parte dei pazienti con LES sia consapevole della rilevanza dell'importanza dell'attività fisica per la salute, un'adeguata attività fisica è svolta solo da meno del 40% dei pazienti (16).

In uno studio cross-sectional, l'attività fisica era ridotta nei pazienti con maggior danno d'organo (17). Inoltre, è stato dimostrato che i pazienti con LES, anche in bassa attività di malattia o con malattia inattiva (SLEDAI <=4), presentano una compromissione della capacità di esercizio aerobio. Inoltre, la riduzione delle performaces fisiche di tipo aerobico sembra essere associata ad una peggiore qualità di vita (18).

In un recente studio, abbiamo dimostrato che oltre il 60% delle pazienti con LES svolge attività fisica non sufficiente per soddisfare le raccomandazioni WHO. Abbiamo, inoltre, osservato che le pazienti con LES del campione esaminato riportano un tempo di circa 3 ore giornaliere di sedentary behaviour. L'entità del tempo trascorso in sedentary behaviour è di oltre 6 ore nel 25% delle pazienti. I fattori associati alla probabilità di dedicare oltre 270 minuti al giorno in sedentary behaviour sono l'età, l'attività di malattia e lo score di fatigue (19).

CONCLUSIONI

Questi dati, nel complesso, suggeriscono la necessità di aumentare l'attenzione non solo alla promozione dell'attività fisica adeguata ma anche al contrasto del sedentary behaviour. Entrambi gli aspetti dell'attività fisica, esercizio fisico adeguato e riduzione del sedentary behaviour sono importanti per un'adeguata gestione del paziente con malattia autoimmune sistemica nell'ottica di un migliore controllo della malattia reumatica e della prevenzione del rischio cardio-metabolico.

BIBLIOGRAFIA

1. Katzmarzyk PT. Physical activity, sedentary behavior, and health: paradigm paralysis or paradigm shift? Diabetes. 2010; 59: 2717-25.
2. Reddigan JI, Ardern CI, Riddell MC, Kuk JL. Relation of physical activity to cardiovascular disease mortality

and the influence of cardiometabolic risk factors. Am J Cardiol. 2011; 108: 1426-31.
3. Bell JA, Hamer M, Batty GD, Singh-Manoux A, Sabia S, Kivimaki M. Combined effect of physical activity and leisure time sitting on long-term risk of incident obesity and metabolic risk factor clustering. Diabetologia. 2014; 57: 2048-56.
4. WHO. Global recommendations on physical activity for health: WHO Press, World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland; 2010.
5. Kohl HW, 3rd, Craig CL, Lambert EV, Inoue S, Alkandari JR, Leetongin G, et al. The pandemic of physical inactivity: global action for public health. Lancet (London, England). 2012; 380: 294-305.
6. Gibbs BB, Hergenroeder AL, Katzmarzyk PT, Lee IM, Jakicic JM. Definition, measurement, and health risks associated with sedentary behavior. Med Sci Sports Exerc. 2015; 47: 1295-300.
7. Endorsed by The Obesity S, Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, et al. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. Circulation. 2016; 134: e262-79.
8. Tremblay MS, Aubert S, Barnes JD, Saunders TJ, Carson V, Latimer-Cheung AE, et al. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) - Terminology Consensus Project process and outcome. Int J Behav Nutr Phys Act. 2017; 14: 75.
9. Rapporto nazionale Passi 2013: attività fisica. 2013. [Available from: http://www.epicentro.iss.it/passi/rapporto2013/AttivitaFisica.asp.
10. Biswas A, Alter DA. Sedentary Time and Risk for Mortality. Annals of internal medicine. 2015; 162: 875-6.
11. Biswas A, Oh PI, Faulkner GE, Bajaj RR, Silver MA, Mitchell MS, et al. Sedentary time and its association with risk for disease incidence, mortality, and hospitalization in adults: a systematic review and meta-analysis. Annals of internal medicine. 2015; 162: 123-32.
12. Sharif K, Watad A, Bragazzi NL, Lichtbroun M, Amital H, Shoenfeld Y. Physical activity and autoimmune diseases: Get moving and manage the disease. Autoimmun Rev. 2017.
13. Di Giuseppe D, Bottai M, Askling J, Wolk A. Physical activity and risk of rheumatoid arthritis in women: a population-based prospective study. Arthritis Res Ther. 2015; 17: 40.
14. O'Dwyer T, Durcan L, Wilson F. Exercise and physical activity in systemic lupus erythematosus: A systematic review with meta-analyses. Semin Arthritis Rheum. 2017; 47: 204-15.
15. Ayan C, Martin V. Systemic lupus erythematosus and exercise. Lupus. 2007; 16: 5-9.
16. Mancuso CA, Perna M, Sargent AB, Salmon JE. Perceptions and measurements of physical activity in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 2011; 20: 231-42.
17. Eriksson K, Svenungsson E, Karreskog H, Gunnarsson I, Gustafsson J, Moller S, et al. Physical activity in patients with systemic lupus erythematosus and matched controls. Scand J Rheumatol. 2012; 41: 290-7.
18. Pinto AJ, Miyake CN, Benatti FB, Silva CA, Sallum AM, Borba E, et al. Reduced Aerobic Capacity and Quality of Life in Physically Inactive Patients With Systemic Lupus Erythematosus With Mild or Inactive Disease. Arthritis Care Res (Hoboken). 2016; 68(: 1780-6.
19. Margiotta DPE, Basta F, Dolcini G, Batani V, Lo Vullo M, Vernuccio A, et al. Physical activity and sedentary behavior in patients with Systemic Lupus Erythematosus. Plos One. 2018; 13.

STRESS, DOLORE E INFIAMMAZIONE: SI PUÒ INTERVENIRE SUL CIRCOLO VIZIOSO?

P. SARZI-PUTTINI

Direttore UOC Reumatologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Una delle maggiori difficoltà che incontra il reumatologo nella gestione della strategia terapeutica dei propri pazienti è sicuramente legata al circolo vizioso che si instaura precocemente tra stress, dolore e infiammazione e che determina comportamenti maladattativi difficili da eradicare.

Lo stress è definito come una reazione complessa psicofisiologica del corpo nella quale la normale omeostasi, o stadio di equilibrio interno, è disturbata o alterata (1-3). Le richieste ambientali modificano le capacità adattative dell'organismo risultando in continue richieste psicologiche e biologiche. La relazione tra stress e malattia è intricato; la possibilità che un evento stressante possa causare o peggiorare una malattia varia individualmente; eventi stressanti possono intervenire nel determinare o nel peggiorare una malattia, interagendo con vari fattori già presenti quali la predisposizione genetica, i meccanismi adattativi, il supporto sociale e il tipo di personalità.

Esistono chiare evidenze che alcune malattie reumatiche come l'artrite reumatoide e la spondilite anchilosante hanno un sostanziale impatto negativo sulla qualità di vita giornaliera e che il modo in cui i pazienti si confrontano con la malattia determina le capacità adattative fisiche e psicologiche a lungo termine (4, 5). La loro natura cronica e progressiva, accompagnata da sintomi disabilitanti quali il dolore, la rigidità e la fatica, la necessità di farmaci a lungo-termine con seri potenziali effetti collaterali e l'andamento imprevedibile della malattia conducono il paziente ad adattarsi alla disabilità funzionale, a limitazioni in quasi tutte le aree della vita quotidiana (come il lavoro, le attività di svago, e la vita familiare e sociale) e a prospettive future incerte e mutevoli. Inoltre, evidenze scientifiche indicano che, per questi pazienti con minime capacità adattative, un programma che preveda supporto e aiuto può incrementare in maniera significativa le capacità di self-management.

Il livello di coinvolgimento psicologico può variare da forme lievi o moderate di deflessione del tono dell'umore a quadri clinici conclamati di depressione o disturbi d'ansia, differisce in relazione alla diagnosi e alle caratteristiche individuali del paziente e può modificarsi nel tempo. Le ultime 2 decadi hanno mostrato un netto miglioramento del quadro clinico delle malattie infiammatorie reumatiche, grazie all'avvento di terapie innovative quali i farmaci biotecnologici come si evince dalla significativa diminuzione dei livelli di disabilità fisica, ansia e depressione. Tuttavia la qualità di vita dei pazienti affetti da reumatismi infiammatori rimane considerevolmente più bassa rispetto alla popolazione in generale ed è confrontabile a a quella di altre patologie somatiche quali le patologie cardiovascolari o il diabete. Infatti molti pazienti mostrano alti livelli di stress psicologico, in particolare ansia e depressione, con una percentuale di prevalenza che varia dal 10 al 40% a seconda dei criteri e degli strumenti utilizzati nella definizione diagnostica (l'intervista clinica riduce i valori e la diagnosi di ansia e depressione depressione rispetto ai questionari autosomministrati di screening).

Occorre inoltre ricordare lo stretto rapporto tra lo stress e le modificazioni neuroendocrine osservabili; ad es, durante la risposta allo stress catecolamine e glucorticoidi sono rilasciati dal locus coeruleus e dal surrene. Queste biolomecole esercitano un controllo su varie cellule immunocompetenti sia dell'immunità innata sia di quella acquisita alterando pertanto il profilo citochinico prodotto (6, 7).

Lo stress sembra associarsi all'esordio della malattia, alle esacerbazioni di malattie quali l'artrite reumatoide o il LES. In certe condizioni cliniche come ad esempio la psoriasi, lo stress sembra implicato nel ritardo della clearance delle lesioni psoriasiche con l'utilizzo di strategie terapeutiche standard. Il processo fisiopatologico della malattia può inoltre influenzare in maniera diretta lo stato psicologico del paziente a causa di un link diretto di natura

biologica (neurotrasmettitori, citochine ecc.) tra infiammazione cronica e sintomi depressivi.

INTERVENTI PSICOLOGICI NELLE MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE

A causa dell'impegno psicologico e dell'alterata qualità di vita che molti pazienti con malattie infiammatorie reumatiche sperimentano e dell'impatto di fattori biopsicosociali su un'ampia varietà di misure prognostiche di malattia e di qualità di vita, gli interventi psicologici costituiscono una rilevante aggiunta alle terapie farmacologiche (8-10). Possiamo affermare che i principali interventi psicoeducazionali che possiamo implementare riguardano la capacità di istruire il paziente sulla corretta conoscenza degli aspetti fisici e psicologici della malattia reumatica da cui è affetto basandosi sull' evidenza scientifica, sulla conoscenza dei fattori che possono predire il rischio maladattativo (aspetti cognitivi-comportamentali) e sulla valutazione della resilienza. La resilienza è un concetto che indica la capacità di far fronte in maniera positiva a eventi traumatici, di riorganizzare positivamente la propria vita dinanzi alle difficoltà, di ricostruirsi restando sensibili alle opportunità positive che la vita offre, senza alienare la propria identità.

Molti interventi psicologici o meglio psicoeducazionali, sviluppati e analizzati per questi gruppi di pazienti, si sono focalizzati sui fattori di rischio maladattativo e sui fattori di resilienza; queste strategie psicologiche comprendono ad es, training per migliorare la capacità di coping, per la gestione dello stress, focalizzandosi su interventi che coinvolgono non solo il paziente ma anche i partner e i familiari. Gli approcci terapeutici con maggior evidenza di efficacia nelle malattie reumatiche some le tecniche cognitivo-comportamentali. Questi interventi hanno come obiettivo la modificazioni di pensieri disfunzionali e maladattativi e di comportamenti correlati al dolore attraverso strategie come la ristrutturazione cognitiva, le tecniche di esposizione ai fattori d'ansia o di stress, e a tecniche di modificazione del comportamento. I miglioramenti sono stati osservati in vari aspetti del comportamento maladattativo dei pazienti, in particolare ansia e depressione, dolore, astenia, aderenza ai farmaci e disabilità sebbene l'evidenza per l'efficacia a lungo termine non sia stata studiata in maniera consistente.

Una categoria più recente di terapie psicologiche nel dolore cronico consiste negli interventi basati sulla consapevolezza, accettazione e modificazione della propria condizione clinica (mindfulness) (11, 12). Questi interventi che si focalizzano sulla non reattività, consapevolezza, accettazione degli stati fisici e psicologici e sulla flessibilità psicologica hanno mostrato risultati promettenti nei reumatismi infiammatori o nel dolore cronico misto nel migliorare la qualità di vita, diminuire l'intensità del dolore e diminuire la percezione di attività di malattia. Pertanto gli interventi psicologici modificando i comportamenti a rischio e rinforzando la resilienza hanno generalmente dimostrato effetti clinici consistenti come terapia di supporto in pazienti affetti da reumatismi infiammatori o da malattie autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

1. Schneiderman N, Ironson G, Siegel SD. STRESS AND HEALTH: psychological, behavioral, and biological determinants. Annu Rev Clin Psychol. 2005; 1: 607-28.
2. Salleh MR. Life event, stress and illness. Malaysian J Med Sci: MJMS. 2008; 15: 9-18.
3. Selye H. The stress of life. New York: Mc Graw Hill; 1956.
4. van Middendorp H, Evers AW. The role of psychological factors in inflammatory rheumatic diseases: From burden to tailored treatment. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2016; 30: 932-45.
5. Sharif K, Watad A, Coplan L, Lichtbroun B, Krosser A, Lichtbroun M, Bragazzi NL, Amital H, Afek A, Shoenfeld Y. The role of stress in the mosaic of autoimmunity: An overlooked association. Autoimmun Rev. 2018; 17: 967-83.
6. Evers AW, Zautra A, Thieme K. Stress and resilience in rheumatic diseases: a review and glimpse into the future. Nat Rev Rheumatol. 2011; 7: 409-15.
7. Herrmann M, Schölmerich J, Straub RH. Stress and rheumatic diseases. Rheum Dis Clin North Am. 2000; 26: 737-63.
8. Leymarie F, et al. Life events and disability in rheumatoid arthritis: a European cohort. Br J Rheumatol. 1997; 36: 1106-12.
9. Benka J, et al. Is coping self-efficacy related to psychological distress in early and established rheumatoid arthritis patients? J Dev Phys Disab. 2014; 26: 285-97.
10. Santiago T, Geenen R, Jacobs JW, Silva J. Psychological factors associated with response to treatment in rheumatoid arthritis. Curr Pharm Des. 2015; 21: 257-69.
11. Pradhan EK, et al. Effect of mindfulness-based stress reduction in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Care Res. 2007; 57: 1134-42.
12. Zeidan F, et al. Brain mechanisms supporting the modulation of pain by mindfulness meditation. J Neurosci. 2011; 31: 5540-8.

GLI EFFETTI DELL'ESERCIZIO FISICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE

G.L. FONTI, P. CONIGLIARO, M.S. CHIMENTI, P. TRIGGIANESE, E. GRECO, F. PAVONE, I.M. LOMBARDO, R. PERRICONE

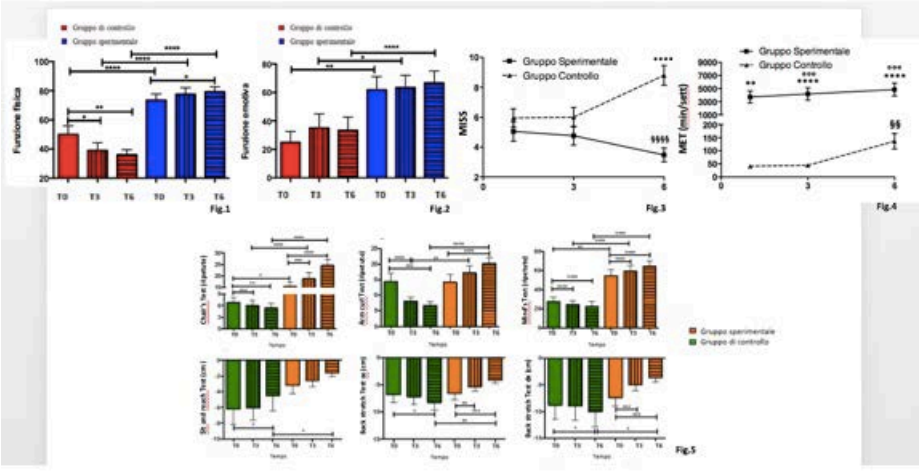
Università degli Studi Tor Vergata, Roma

Scopo. Le Spondiloartriti (SpA) sono un gruppo di patologie infiammatorie croniche che inducono nel tempo alterazioni strutturali permanenti. Questo studio si propone di verificare come l'attività fisica possa servire da terapia coadiuvante nei pazienti con SpA.

Metodo. Abbiamo arruolato prospetticamente pazienti affetti da SpA. Sono stati esclusi pazienti con deficit deambulatori e dell'equilibrio. I pazienti sono stati suddivisi in gruppo studio (SpA-S) e gruppo controllo (SpA-C). Il gruppo SpA-S ha seguito un protocollo di esercizi di re-

Tabella 1
Dati socio-demografici e clinici dei pazienti

	Totale pazienti N=41	Gruppo SpA-S N=21	Gruppo SpA-C N=20
Sesso Femminile n (%)	27 (65,8%)	12 (57,1%)	15 (75,0%)
Età (± DS)	48,7 (±14)	48,8 (±13)	49,5 (±14,4)
Durata di malattia (± DS)	8,0 (±3,4)	**6,9 (±3,5)***	**9,1 (±3,3)***
Fumatori n (%)	11 (26,8%)	4 (19,0%)	7(35,0%)
Assiale n (%)	18(43,90%)	8(38,1%)	10 (50,0%)
Biologici n (%)	19(46,3%)	10 (47,6%)	9(45,0%)
DMARDs n (%)	13(31,7%)	7 (33,3%)	6(30,0%)
PCR (± DS)	3,4 (±4,9)	2,7 (±4,3)	4,1 (±5,6)
BMI (± DS)	24,3 (±4)	**22,6 (±3,1)****	**26,13 (±4,05)****



spirazione, stabilizzazione, mobilizzazione, rinforzo muscolare, allungamento per 6 mesi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione fisico-emotiva (SF-36, questionario attività fisica quotidiana (IPAQ), test motori di forza arti superiori e inferiori, resistenza (chair stand, arm curl, mind step), flessibilità tronco e arti (sit and reach, back stretch dx/sx), Minimal Insomnia Sympton Scale (MISS) e sono stati raccolti dati di attività di malattia(VAS globale e rigidità mattutina, DAPSA, CPDAI), esami ematochimici (VES e PCR) al momento dell'arruolamento (T0), a 3(T3) e 6(T6) mesi.

Risultati. Sono stati arruolati 21 pazienti SpA-S e 20 SpA-C (Tab. I). Al basale i pazienti SpA-S avevano una minore durata di malattia e livelli di BMI inferiore rispetto ai pazienti SpA-C (p=0,03 e p=0.002, rispettivamente). I valori di PCR sono risultati statisticamente ridotti nel gruppo SpA-S a T3 e T6 rispetto al gruppo SpAC (p=0.007); invariati i valori VES. Sostanziali miglioramenti di VAS globale, VAS dolore e rigidità mattutina sono stati registrati a T6 nel gruppo SpA-S (p<0,0001 per tutti e tre i confronti), dati non evidenziabili nel gruppo SpA-C. I valori di SF-36 relativamente alla funzione fisica sono peggiorati nel gruppo SpA-C tra T0-T3 e T0-T6 (p=0,01 e p=0,004 rispettivamente) e concomitantemente migliorati nel gruppo SpA-S (T0-T6 p=0,04) (Fig. 1). Simile trend è stato evidenziato anche per la funzione emotiva (T3 SpA-C vs SpA-S: p=0,02 e T6 SpA-C vs SpA-S: p=0,01) (Fig. 2). La scala MISS si riduceva dopo 6 mesi di attività fisica nel gruppo SpA-S mentre aumentava nel gruppo SpA-C (T6 SpA-C vs SpA-C: p<0,001; SpA-S T0-T6: p=0,005; SpA-C T0-T6: p<0,001; Fig. 3). Il calcolo della spesa energetica (equivalente metabolico-Met min/sett- mediante IPAQ) nel gruppo SpA-C si è dimostrato più basso rispetto al gruppo SpA-S sia a T3 (P=0,0004) che T6 (p<0,0001) (Fig. 4). Nel gruppo SpA-S i test motori di forza agli arti inferiori e superiori (chair stand e arm curl test) hanno mostrano un miglioramento a T3 (p=0,0002 e p<0,0001) e T6 (p<0,0001 e p=0,0003). Anche il mind step test per la valutazione della resistenza ha mostrato un miglioramento a T3 e T6 (p<0,0001 per entrambi i confronti). I test di flessibilità agli arti dx/sx hanno mostrato un miglioramento a T3 e T6(back stretch test sx p=0,004 e p=0,0005; dx p=0,001 per T3 e T6); nessun miglioramento è stato riscontrato nei test di flessibilità del tronco (Fig. 5).

Conclusioni. Questo studio suggerisce come l'esercizio fisico possa essere annoverato tra le terapie significativamente integrative nei pazienti affetti da SpA. Durata di malattia e BMI possono essere fattori deterrenti nella scelta dello svolgere o meno l'attività fisica.

Keywords: *Spondiloartrite, Disabilità, Attività fisica.*

22 novembre 2018

P1 - P17 SESSIONE POSTER 1

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (1)

Moderatore:
S. Scarpato (Scafati, SA), *S. Tropea* (Scicli, RC)

INDEX

MANAGEMENT DELL'ARTITE PSORIASICA IN DIFFERENTI SETTING SPECIALISTICI: STUDIO INTERNAZIONALE LOOP - SUBANALISI DELLA POPOLAZIONE ITALIANA

P01

F. Cusano[1], A. Delle Sedie[2], R. Ramonda[3], C. Bonifati[4], E. Battaglia[5], R.D. Grembiale[6], M.S. Chimenti[7], F. Marando[8], G. Pistone[9], E. Lubrano di Scorpaniello[10]

[1]U.O.C. di Dermatologia, Ospedale G. Rummo di Benevento; [2]U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Pisa; [3]U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; [4]Center for the Study and Cure of Psoriasis, San Gallicano Dermatologic Institute, Roma; [5]U.O.D. Reumatologia ARNAS Garibaldi, Catania; [6]Rheumatology Research Unit, Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia di Catanzaro; [7]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma; [8]Abbvie s.r.l., Roma; [9]U.O.S. di Reumatologia A.R.N.A.S. Civico Palermo; [10]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute Vincenzo Tiberio, Università degli Studi del Molise, Campobasso

La diagnosi precoce della PsA permette una gestione più efficace della malattia consentendo un miglioramento degli outcome a lungo termine, tuttavia i fattori che influenzano l'approccio al paziente affetto da PsA non sono stati ancora ben delineati.

Metodi. Loop è uno studio internazionale trasversale che ha arruolato, in ambulatori di reumatologia e di dermatologia, 1483 pazienti adulti con diagnosi sospetta o confermata di PsA. Dopo l'arruolamento i pazienti sono stati sottoposti a valutazione da entrambi gli specialisti.

L'obiettivo è stato quello di valutare l'associazione tra differenti setting specialistici e l'approccio diagnostico e terapeutico. In questo lavoro vengono presentati i risultati di una sottoanalisi relativa alla popolazione arruolata in Italia (N= 413).

Risultati. Dei 413 pazienti arruolati, 347 hanno avuto la conferma della diagnosi di PsA e sono stati inclusi nell'analisi.

La maggior parte dei pazienti è stata arruolata in ambito reumatologico (224, 64.6%). Le caratteristiche al basale erano simili tra i due gruppi e sono riassunte nella tabella I.

Il tempo medio intercorso tra la comparsa dei primi sintomi muscoloscheletrici e la diagnosi è stato 22.3 vs 39.4 mesi in ambito reumatologico e dermatologico rispettivamente (p=0.633); il tempo dalla diagnosi all'introduzione dei csDMARD è stato pari a 7,3 vs 19,5 mesi rispettivamente (P=0.001). Al contrario, il tempo tra la diagnosi e l'utilizzo di bDMARD si è dimostrato più corto in ambito dermatologico rispetto quello reumatologico di circa 10 mesi, così come il tempo intercorso dall'utilizzo del primo csDMARDS e il bDMARDS (12 mesi più corto), anche se non statisticamente significativo.

Conclusioni. Lo studio ha evidenziato un importante ritardo diagnostico in entrambi i setting ponendo l'accento sulla necessità di attuare efficienti strategie indirizzate all'identificazione precoce della malattia. Il reumatologo sembra più propenso ad iniziare prima e mantenere più a lungo una terapia sistemica con csDMARD rispetto al dermatologo, il quale sembra più orientato all'utilizzo precoce dei bDMARD.

Funder. AbbVie funded the study and participated in the design, study conduct, as well as in interpretation of the data, review, and approval of the abstract.

Keywords: *Artrite Psoriasica, Multidisciplinarietà, Management.*

Caratteristiche clinica	Totale (N=347)	Reumatologo (N=224)	Dermatologo (N=123)	p-value	Cut-off di significatività corretti per Bonferroni
Eta, anni	53,6±12,5	53,8±13	53,2±11,6		
Genere maschile, n (%)	176 (50,7%)	109 (48,7%)	67 (54,5%)		
BMI (kg/m²)	27,1±5,4	26,6±5,6	28±5	**0,002**	
VES (mm/h)	17,4±16,7	16,6±16,6	19,2±16,8	0,057	
PCR (mg/L)	6,2±19,3	6,7±22,2	4,5±5,7	0,34	
Anamnesi, n (%)					
Almeno 1 patologia	339 (97,7%)	217 (96,9%)	122 (99,2%)	0,17	
Psoriasi	323 (93,1%)	203 (90,6%)	120 (97,6%)	0,015	α= 0,006
Dattilite	182 (52,5%)	106 (47,3%)	76 (61,8%)	0,01	α= 0,006
Entesite	181 (52,2%)	102 (45,5%)	79 (64,2%)	**0,001**	α= 0,006
Malattia assiale	105 (30,4%)	61 (27,2%)	44 (36,1%)	0,098	α= 0,006
Osteoartrite	89 (25,7%)	60 (26,8%)	29 (23,6%)	0,51	α= 0,006
Uvelte	7 (2%)	7 (3,1%)	0 (0%)	0,048	α= 0,006
Malattia infiammatoria cronica intestinale	6 (1,7%)	3 (1,3%)	3 (2,4%)	0,45	α= 0,006
Artrite reumatoide	10 (2,9%)	6 (2,7%)	4 (3,2%)	0,76	α= 0,006

Tabella I

INDEX

BIOLOGIC DMARDS AND PSORIATIC ARTHRITIS IN EUROPE IN 2016/2017: CHARACTERISTICS OF PATIENTS STARTING TNF-INHIBITORS OR USTEKINUMAB IN THE ONGOING PSABIO OBSERVATIONAL COHORT STUDY

P02

L. Gossec[1], A. Athanassiou[2], P. Bergmans[3], K. De Vlam[4], E. Gremese[5], B. Joven-Ibáñez[6], T. Korotaeva[7], F. Lioté[8], M. Nurmohamed[9], P. Sfikakis[10], S. Siebert[11], P. Smirnov[12], E. Theander[13], J. Smolen[14]

[1]Sorbonne Université, Paris; [2]St. Paul (Agios Pavlos) Hospital, Thessaloniki, Greece; [3]Janssen-Cilag B.V., Breda, The Netherlands; [4]University Hospitals Leuven, Belgium; [5]IRCCS-Fondazione Policlinico Gemelli-Catholic University of Sacred Heart, Rome; [6]University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; [7]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [8]Hôpital Lariboisière and Unversity of Paris Diderot, Paris, France; [9]Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, The Netherlands; [10]University of Athens Medical School, Athens, Greece; [11]University of Glasgow, Scotland, United Kingdom; [12]Janssen-Cilag B.V., Moscow, Russia; [13]Janssen-Cilag B.V., Solna, Sweden; [14]Medical University of Vienna, Austria

Purpose of work. The PsABio study (ClinicalTrials.gov Id: NCT02627768) was developed to evaluate the efficacy, tolerability and persistence of TNF inhibitors (TNFi) and ustekinumab (UST) for patients with psoriatic arthritis (PsA) starting 1st, 2nd or 3rd line biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in real-world routine care. In this interim analysis, the objective was to describe the profile of patients starting either UST or TNFi in routine clinical care in 8 European countries.

Materials and Methods. Between Dec 2015 and Aug 2017, patients were enrolled in Italy, Greece, Russia, France, United Kingdom, The Netherlands, Spain and Belgium and had valid baseline data available. Descriptive baseline characteristics for the UST and TNFi cohorts were compared.

Results. 563 consecutive patients were analysed (278 UST- and 285 TNFi-treated patients): mean (SD) age 49.3 (12.4) years, disease duration 7.2 (7.5) years; 49.6% were men and most had polyarticular disease (Table). Among comorbidities, cardiovascular disease (38.9%) and obesity (30.4%) were most frequent; 11.5% had anxiety or depression. 25.6% of patients were current smokers. TNFis were more often given as 1st line bDMARD than UST (56.8% vs 39.2%). For patients receiving their 1st bDMARD, the prevalence of concomitant conventional synthetic (cs) DMARDs at baseline was: UST: 46.8% (39.5% methotrexate [MTX]) and TNFi: 53.7% (39.5% MTX). Among 166 patients who received a 2nd or 3rd bDMARD and had no ongoing csDMARDs at baseline, 66.3% received UST and 33.7% received TNFi. The most prescribed TNFi were etanercept (34.0%), adalimumab (25.3%) and golimumab (19.6%); 12.6% were TNFi biosimilars. The majority of patients on UST received the recommended dose, although 27.8% (10/36) of patients >100 kg started with 45 mg every 3 months. Disease activity was moderate to high with more axial, skin and nail involvement in the UST group.

Conclusions. European PsA patients starting bDMARDs in 2016/2017 frequently presented with moderate to high disease activity, and overlapping subtypes of PsA, mainly polyarticular disease. Comorbidities, predominantly cardiovascular, were common. Compared to patients treated with TNFi, UST was more often given as 2nd or 3rd line bDMARD and in patients with more axial and skin disease. Among patients who switched to a 2nd or 3rd line bDMARD, those not on concomitant csDMARDs preferentially received UST.

Acknowledgements: This study was sponsored by Janssen.

Keywords: *Psoriatic Arthritis, TNF inhibitors, Ustekinumab.*

Table I - Baseline characteristics for all patients and by bDMARD in PsABio as of August 2017. Values are mean (SD), if not otherwise indicated.

	UST (n=278)	TNFi (n=285)	All (n=563)
Age, yrs	49.9 (12.2)	48.8 (12.6)	49.3 (12.4)
Disease duration since diagnosis, yrs	7.7 (7.6)	6.7 (7.4)	7.2 (7.5)
Sex (male), %	47.8	51.2	49.6
Comorbidities (all), %	62.9	55.4	59.1
Cardiovascular comorbidity, %	40.6	37.2	38.9
PsA subtype: %			
oligo	25.6	28.5	27.0
poly	63.0	61.6	62.3
axial (isolated or combined with other subtype)	38.1	27.8	32.8
Enthesitis present, %	47.6	47.9	47.8
Leeds Enthesitis Index	2.6 (1.4)	2.5 (1.3)	2.6 (1.4)
Dactylitis present, %	20.1	21.8	21.0
BSA, % <3%	36.3	50.4	43.3
3%-10%	35.0	33.2	34.1
>10%	28.8	16.4	22.6
Nail disease, %	43.5	37.2	40.3
DAS28	4.3 (1.2)	4.1 (1.3)	4.2 (1.3)
DAPSA	33.6 (21.1)	31.9 (18.9)	32.7 (20.0)
Swollen Joint Count (66)	5.9 (7.8)	5.6 (6.3)	5.8 (7.1)
Tender Joint Count (68)	12.8 (12.7)	11.4 (10.2)	12.1 (11.5)
CRP (mg/dl), median (IQR)	0.7 (0.3, 1.6)	0.7 (0.3, 1.6)	0.7 (0.3, 1.6)

INDEX

INTERESSAMENTO MUSCOLOSCHELETRICO NEI PAZIENTI CON MALATTIE INFIAMMATORIE INTESTINALI: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA

P03

A. Delle Sedie[1], L. Ceccarelli[2], L. Carli[1], F. Costa[2], S. Marchi[2], M. Mosca[1]
[1]U.O. Reumatologia, A.O.U.P., Pisa; [2]U.O. Gastroenterologia, A.O.U.P., Pisa

Scopo del lavoro. I sintomi muscoloscheletrici in corso di malattie infiammatorie intestinali (IBD) sono molto frequenti. Tali manifestazioni possono variare da artralgia ed artrite con una prevalenza dal 17% al 62% a seconda delle manifestazioni considerate; vi può essere sia impegno periferico che assiale (5-30%), mentre una diagnosi di spondiloartrite (SpA) la si ritrova fino al 46% dei casi. Negli ultimi anni si è andato affermando un approccio condiviso tra gli specialisti reumatologi e gastroenterologi a causa della sintomatologia, ma anche della terapia utilizzata, nelle IBD. Vi sono infatti numerosi farmaci (sia DMARDs che biologici) che possono essere utilizzati per il controllo delle manifestazioni di competenza delle due specialistiche. Scopo di questo lavoro è quello di valutare la frequenza di impegno muscoloscheletrico in una coorte di pazienti di questa AOUP.
Materiali e Metodi. Ai pazienti afferenti all'ambulatorio della U.O. Gastroenterologia tra il gennaio e il dicembre 2017 è stato fatto compilare un questionario basato sulla sintomatologia delle SpA. In caso di presenza dei sintomi il paziente veniva valutato da un reumatologo (con oltre 18 anni di esperienza nelle SpA) entro 2-3 settimane dal momento della compilazione del questionario.
Risultati. Dei 430 pazienti visitati nell'ambulatorio IBD (220 con morbo di Crohn -CD-, 172 con colite ulcerosa -CU- e 11 con IBD indifferenziata), 59 sono stati inviati al reumatologo (33 CD, 24 CU e 2 con IBD indifferenziata). Undici pazienti hanno avuto 2 o più visite reumatologiche nel corso dell'anno. Per arrivare a una diagnosi sono stati richiesti esami ulteriori in 5 casi (4 RM bacino per sacroiliache e 1 ecografia piedi). Una diagnosi di spondiloartrite periferica è stata posta in 9 pazienti mentre la forma assiale in 7. In 40 pazienti la diagnosi è rimasta quella di artralgie mentre in 2 di osteoartrosi e in 1 caso di fibromialgia. La terapia, a seguito della visita reumatologica, è stata modificata in 16/59 pazienti (prescritti DMARDs in 12 pazienti e anti-TNFa in 4); in un singolo paziente con controindicazione assoluta alla terapia biologica sono stati eseguiti due cicli di infiltrazioni delle sacroiliache.
Conclusioni. Il risultato di questo lavoro conferma i dati già pubblicati sulla prevalenza delle manifestazioni muscoloscheletriche nei pazienti con IBD (il 15% della nostra popolazione con IBD presentava dolore muscoloscheletrico e al 27% di quelli inviati a visita reumatologica è stata posta la diagnosi di enteroartrite. Come già evidenziato in letteratura, non si è notata una differenza significativa tra l'impegno assiale e quello periferico. La collaborazione tra reumatologi e gastroenterologi, che appare fondamentale per un miglior management delle IBD, può migliorare la qualità di vita dei pazienti (1, 2).

Bibliografia
1. Salvarani C, et al. Scand J Gastroenterol. 2001.
2. Olivieri I, et al. Autoimmun Rev. 2014.

Keywords: *Enteroartrite, IBD, Spondiloartrite.*

INDEX

TERAPIA ANTI-IL17 IN PAZIENTI CON SPONDILITE ANCHILOSANTE E SCLEROSI MULTIPLA

P04

A. Altobelli[1], R. Lucchetti[1], P. Sessa[1], F. Ceccarelli[1], E. Millefiorini[2], R. Scrivo[1], F.R. Spinelli[1], C. Alessandri[1], F. Conti[1], G. Valesini[1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Policlinico Umberto I, Roma;
[2]Centro Sclerosi Multipla, Dipartimento di Neurologia e Psichiatria, Policlinico Umberto I, Roma

Introduzione. L'associazione tra spondilite anchilosante (SA) e sclerosi multipla (SM), seppur rara [Borman P. 2011], rappresenta una sfida terapeutica. I farmaci biologici anti-TNF, infatti, sono stati associati con la nuova insorgenza o con l'esacerbazione di sintomi clinici e/o evidenze radiologiche di malattie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (SNC) e periferico. [Nozaki K. 2011] L'inibizione di IL-17 potrebbe rappresentare una strategia terapeutica in pazienti affetti da entrambe le patologie, essendo tale citochina implicata nella patogenesi delle due condizioni [Raychaudhuri SP. 2016, Kolbinger F. 2016].
Presentiamo i casi clinici di due pazienti con SA e SM.
Caso Clinico 1. Donna, 36 anni, parrucchiera. Non familiarità reumatologica. Dal 2002 lombalgia infiammatoria trattata con FANS al bisogno. A settembre 2016 diagnosi di SM recidivante-remittente, insorta tre mesi dopo il parto con emiparesi facciale destra, parestesie arti inferiori, neurite ottica e trattata con glucocorticoidi per via endovenosa ed interferone beta 1a. A maggio 2017 diagnosi di SA sulla base di glutalgia alternante, sciatica mozza basculante, talalgia bilaterale, artralgie di mani e polsi, positività per HLA-B27, sacroileite radiografica bilaterale (Fig. 1). Veniva impostata terapia con secukinumab. Al tempo basale la paziente presentava: ASDAS(VES) 2.46 e multiple lesioni demielinizzanti a livello encefalico (di cui una a livello del centro-semiovale di sinistra) e midollare cervicale, in assenza di potenziamento post-contrastografico alla RM del SNC. Dopo 4 mesi la paziente presentava risoluzione della lombalgia infiammatoria, ASDAS(VES) 1.15 e scomparsa della lesione demielinizzante al centro semi-ovale di sinistra, in assenza di nuove lesioni alla RM (Figura 2). Ad 8 mesi persisteva la remissione della spondilite ASDAS (VES) 0.41 e l'assenza di manifestazioni neurologiche.
Caso Clinico 2. Donna, 27 anni, consulente. Familiarità per artrite psoriasica, artrite reumatoide e SM. Ad aprile 2012 diagnosi di SA per lombalgia infiammatoria, sacroileite radiografica, uveiti recidivanti, positività per HLA-B27. Veniva trattata con adalimumab, sospeso dopo un mese per inefficacia, e poi golimumab, sospeso dopo 48 mesi per comparsa di parestesie e disestesie all'arto superiore ed inferiore destro. La RM del SNC documentava multiple lesioni demielinizzanti (di cui alcune attive) della sostanza bianca in sede encefalica e midollare dorsale. Veniva posta diagnosi di SM ed impostata terapia con dimetilfumarato. Per il riacutizzarsi della sintomatologia assiale (BASDAI 3.8) veniva sospeso il dimetilfumarato ed iniziato secukinumab. Dopo 4 mesi, la paziente presentava benessere clinico, BASDAI 1.6 e stabilità delle lesioni RM in assenza di lesioni attive.
Conclusioni. I casi descritti forniscono elementi incoraggianti rispetto alla possibilità di utilizzare secukinumab nei pazienti con SA e SM, per i quali la terapia con anti-TNF dovrebbe essere considerata con cautela. L'osservazione a lungo termine nelle nostre pazienti fornirà dati più consistenti sull'indirizzo terapeutico da adottare in pazienti con SA e malattie demielinizzanti.

Keywords: *Spondilite Anchilosante, Sclerosi Multipla, Secukinumab.*



Figura 1

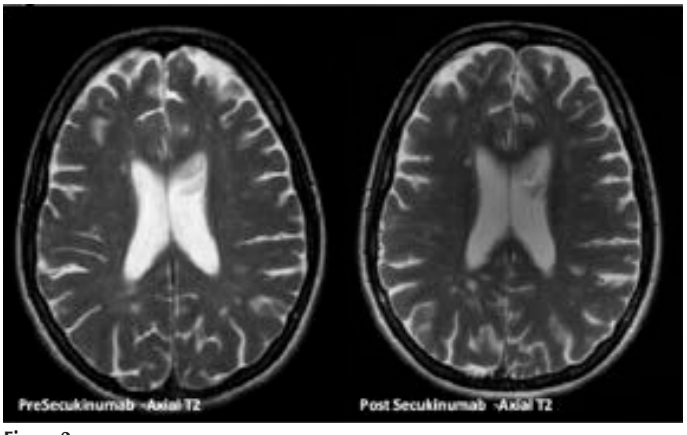


Figura 2

INDEX

LE FASI PRECLINICHE DELL'ARTRITE PSORIASICA: STUDIO ECOGRAFICO DI CONFRONTO TRA PAZIENTI CON PSORIASI CUTANEA E PAZIENTI CON PSORIASI CUTANEA E ARTRALGIE

P05

F. Zuliani[1], A. Zabotti[1], E. Errichetti[2], I. Azzolin[3], A. Batticciotto[4], O. De Lucia[5], L. Idolazzi[6], G. Sakellariou[7], I. Tinazzi[8], A. Zanetti[9], L. Quartuccio[1], S. Sacco[1], A. Iagnocco[3], S. De Vita[1]

[1]Clinica di Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine; [2]Clinica di Dermatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine; [3]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; [4]Unità di Reumatologia, Ospedale Universitario Luigi Sacco, Milano; [5]Dipartimento di Reumatologia, ASST Centro traumatologico ortopedico G. Pini - CTO, Milano; [6]Unità di Reumatologia, Ospedale Civile Maggiore, Università di Verona; [7]Divisione di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia; [8]Clinica di Reumatologia, Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Verona; [9]Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro. Valutare in pazienti psoriasici asintomatici per impegno muscolo scheletrico e con artralgie infiammatorie (definite dalla presenza di dolore articolare senza evidenza clinica di infiammazione muscoloscheletrica):
1) la prevalenza di sinovite, entesite, tendinite e borsite subclinica;
2) la prevalenza di danno strutturale;
3) la relazione tra lesioni ultrasonografiche e dato clinico.

Materiali e Metodi. Studio di prevalenza che ha confrontato pazienti psoriasici asintomatici e con artralgie infiammatorie con soggetti sani. I criteri di inclusione ed esclusione erano predefiniti. Sono state studiate 44 articolazioni (metacarpofalangee, inferfalangee prossimali e distali, polsi, ginoccchia, metatarsofalangee), 12 entesi (achille, quadricipite, patellare prossimale e distale, aponeurosi plantare ed estensore comune bilateralmente) e 32 tendini (estensori e flessori delle dita e compartimento degli estensori del polso). Per la valutazione ultrasonografica è stato utilizzato un ecografo MyLabClassC con sonda lineare da 6-18 MHz. La sinovite è stata definita attiva se le alterazioni in scala di grigi (GS) erano di grado >=2 e il power doppler (PD) di grado >=1; l'entesite attiva dalla presenza sia di ipoecogenicità in GS sia di PD corticale (<=2 mm dall'inserzione ossea).

Risultati. Sono stati inclusi 21 controlli sani e 64 pazienti psoriasici. Di questi, 23/64 (35.9%) erano sintomatici per artralgie infiammatorie. Globalmente sono state analizzate 2816 articolazioni e 768 entesi. Le caratteristiche basali della popolazione sono riportate in Tabella I.

Alla valutazione ultrasonografica (US), 20/64 (31.3%) pazienti psoriasici e 0/21 controlli sani (p=0.002) avevano sinovite attiva in almeno un'articolazione; 14/64 (21.9%) psoriasici e 0/21 controlli sani presentavano entesite attiva in almeno un'entesi (p=0.017). Tra i pazienti psoriasici affetti da artralgie infiammatorie è emersa una maggior prevalenza di tenosinovite o paratenonite rispetto al sottogruppo di pazienti psoriasici asintomatici (rispettivamente 5/23, 21.7% vs 2/41, 4.9%; p=0.046), mentre non sono emerse differenze statisticamente significative tra i due gruppi in termini di sinovite o entesite attiva. La presenza di sinovite (GS>=2) e sinovite attiva erano associate a più alti punteggi NAPSI (9.7±8.0 vs 4.6±7.1, p=0.04 per GS>=2), mentre l'entesite attiva era associata a più alti punteggi PASI (5.4±3.0 vs 3.7±2.9, p=0.02). Non sono emerse differenze statisticamente significative tra psoriasici e controlli sani in termini di danno osteostrutturale (osteoproliferazione o erosione) sia a livello articolare che entesico.

Conclusioni. Circa 20/30% dei pazienti psoriasici presenta un quadro US di sinovite o entesite subclinica, con una maggior prevalenza di tenosinovite o paratenonite nel sottogruppo di psoriasici affetti da artralgie infiammatorie. La sinovite e l'entesite subclinica sono associate in modo significativo a più alti punteggi rispettivamente NAPSI e PASI. Questi dati dovranno essere confermati prospetticamente su una casistica più numerosa.

Keywords: *Artrite Psoriasica, Ultrasonografia, Artralgie.*

Tabella I

Dati al basale	Pso senza artralgie (n=41)	Pso con artralgie (n=23)	Controlli sani (n=21)
Età media (±DS)	51.37 (± 15.88)	49.91 (± 14.23)	45.76 (± 15.89)
Femmine n. (%)	23 (56.1%)	10 (43.5%)	12 (57.1%)
Fumatori n. (%)	12 (29.3%)	2 (9.0%)	6 (38.6%)
BMI media (±DS)	25 (±4.0)	27 (±4.3)	24 (±4.2)
Comorbidità	**Pso senza artralgie (n=41)**	**Pso con artralgie (n=23)**	**Controlli sani (n=21)**
Obesità n. (%)	4 (9.8%)	0 (0%)	1 (4.8%)
Diabete mellito n. (%)	3 (7.3%)	0 (0%)	2 (9.5%)
Ipertensione n. (%)	7 (17.0%)	7 (30.4%)	5 (23.8%)
Sdr metabolica n. (%)	5 (12.2%)	3 (13.0%)	4 (19.0%)
Steatosi epatica n. (%)	5 (12.2%)	4 (17.4%)	1 (4.8%)
Uveite n.(%)	2 (4.9%)	0 (0%)	0 (0 %)
Depressione n. (%)	2 (4.9%)	3 (13.0%)	0 (0%)
Malattia cardiovascolare n.(%)	3 (7.3%)	0 (0 %)	1 (4.8%)

INDEX

EFFICACIA DEGLI ANTICORPI MONOCLONALI ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR-ALFA IN PAZIENTI CON UVEITE ANTERIORE NON INFETTIVA

P06

C. Fabiani[1,2], A. Vitale[3], D. Rigante[4], G. Emmi[5], G. Lopalco[6], J. Sota[3], L. Vannozzi[7], S. Guerriero[8], A. Bitossi[7], I. Orlando[3], R. Franceschini[2], B. Frediani[3], M. Galeazzi[3], F. Iannone[6], G.M. Tosi[2], L. Cantarini[3]

[1]Dipartimento di Oftalmologia, Clinica e Centro di Ricerca Humanitas, Rozzano, Milano; [2]Unità Operativa di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [3]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [4]Istituto di pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [5]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [6]Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; [7]Dipartimento di medicina Traslazionale e Chirurgia, Clinica Oculistica, Università di Firenze; [8]Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università di Bari

Scopo del Lavoro. Valutare l'efficacia degli agenti biologici anti-tumor necrosis factor (TNF)-alfa in pazienti affetti da uveite anteriore (UA) in termini di riduzione delle recidive, variazione della best corrected visual acuity (BCVA) e riduzione del dosaggio dei corticosteroidi. Scopo aggiuntivo era identificare eventuali variabili demografiche, cliniche o terapeutiche associate ad una persistente efficacia degli anti-TNF-alfa.

Materiali e Metodi. I dati dei pazienti affetti da UA trattati con adalimumab, infliximab, golimumab or certolizumab pegol sono stati raccolti in maniera retrospettiva per essere poi sottoposti ad analisi statistica. Le variabili in studio erano: età all'inizio della terapia con anti-TNF-alfa, sesso, età d'esordio della patologia sistemica associata ad uveite, età d'esordio dell'uveite, mono- o bilateralità del coinvolgimento oculare, frequenza di ricorrenza delle uveiti prima dell'introduzione

Tabella I - Breve descrizione delle caratteristiche cliniche, demografiche e terapeutiche dei pazienti arruolati. Abbreviazioni: *cDMARs disease modifying anti-rheumatic drugs convenzionali; HLA, antigene leucocitario umano; DS, deviazioni standard; n, numero; TNF, tumor necrosis factor.*

Caratteristiche		Outcome
Maschi/Femmine		22/47
Età all'arruolamento, anni (media±DS)		44.86±12.38
Età all'esordio delle uveiti, anni (media±DS)		34.00±15.9
Durata della malattia uveitica, anni (media±DS)		10.73±9.89
Età all'esordio della malattia sistemica associate ad uveite, anni (media±DS)		30.31±16.31
Durata della malattia sistemica (media±DS)		12.11±9.61
Malattie sistemiche associate ad uveite anteriore		
Malattia di Behcet, n (%)		31 (44.93)
Spondiloartrite, n (%)		24 (34.78)
Artrite Idiopatica Giovanile, n (%)		6 (8.7)
Artrite Psoriasica, n (%)		2 (2.9)
Uveite associate ad HLA-B27		1 (1.4)
Agenti anti-TNF-α monoclonali somministrati		
Adalimumab, n (%)		42 (60.9)
Infliximab, n (%)		12 (17.4)
Golimumab, n (%)		8 (11.6)
Certolizumab, n (%)		7 (10.1)
Trattamenti precedenti		
Corticosteroidi, n (%)		63 (91.3)
cDMARDs, n (%)		47 (68.1)
	Metotrexate, n	31
	Ciclosporina A, n	19
	Azatioprina, n	7
	Micofenolato Mofetile, n	1
Agenti biologici, n (%)		26 (37.7)
	Infliximab, n	14
	Adalimumab, n	12
	Etanercept, n	9
	Golimumab, n	3
	Certolizumab pegol, n	1
	Anakinra, n	1
	Rituximab, n	1
Trattamenti concomitanti al baseline		
Corticosteroidi sistemici, n (%)		43 (62.3)
cDMARDs, n (%)		28 (40.6)
	Methotrexate (7.5-25 mg/settimana), n	19
	Ciclosporina A (2.5 mg/kg/die), n	8
	Sulfasalazina (2 g/die), n	2
	Azatioprina (2.5 mg/kg/die), n	1

INDEX

della terapia anti-TNF-alfa, presenza di complicanze uveitiche oculari al baseline e durante il follow-up, le patologie sistemiche associate all'uveite, lo specifico agente biologico impiegato, la durata del trattamento, i trattamenti precedenti e concomitanti, gli eventi avversi, la BCVA. Tali dati erano raccolti in riferimento all'inizio della terapia, alla visita a 12 mesi e all'ultima visita di follow-up.

Risultati. Sono stati arruolati 69 pazienti (22 maschi, 47 femmine) corrispondenti a 101 occhi affetti da UA (Tab. I). In 64 pazienti (92.8%) veniva identificata una malattia infiammatoria sistemica associata ad uveite, mentre l'UA era idiopatica in 5 pazienti (7.2%), corrispondenti ad 8 occhi. La terapia era stata iniziata per ottenere un controllo sistemico di malattia in 58 (84.1%) pazienti, mentre 11 (15.9%) pazienti avevano iniziato la terapia a causa della persistente infiammazione oculare. Il follow-up medio era di 29.25±23.51 mesi. La frequenza delle riacutizzazioni uveitiche si riduceva da 42.03 eventi/100 pazienti/anno riscontrati durante i 12 mesi precedenti all'inizio degli agenti anti-TNF-alfa a 2.9 riacutizzazioni/100 pazienti/anno durante i primi 12 mesi di terapia, mostrando una differenza statisticamente significativa ($p<0.0001$). La riduzione nella frequenza delle riacutizzazioni oculari era del 93.1%. Non erano riscontrate variazioni statisticamente significative in termini di BCVA durante l'intero follow-up ($p>0.99$). Il numero di pazienti trattati con corticosteroide al baseline era significativamente maggiore rispetto a quello osservato alla valutazione a 12 mesi ($p<0.001$) e all'ultima visita di follow-up ($p=0.006$). Il trattamento concomitante con un disease modifying antirheumatic drug convenzionale (cDMARDs) rappresentava la sola variabile in studio associata a prolungato trattamento anti-TNF-alfa ($p=0.045$, $R2=0.87$).

Conclusioni. Gli agenti monoclonali anti-TNF-alfa sono capaci di indurre un significativo decremento delle ricorrenze di UA e permettono una notevole riduzione del dosaggio giornaliero dei corticosteroidi, mentre l'acuità visiva resta preservata nel tempo. Il concomitante trattamento con sDMARDs rappresenta la sola variabile associata a trattamento prolungato con anti-TNF-alfa.

Keywords: *Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab pegol.*

INDEX

INSORGENZA/RIACUTIZZAZIONE DI ARTRALGIE INFIAMMATORIE/SPONDILOARTRITI IN PAZIENTI IN TERAPIA CON VEDOLIZUMAB PER MALATTIA INFIAMMATORIA CRONICA INTESTINALE

P07

S. Tamanini[1], F. Franceschini[2], M. Fredi[2], C. Nalli[1], M.G. Lazzaroni[2], C. Bazzani[1], M. Fernandes[3], A. Tincani[2]
[1]A.S.S.T. Spedali Civili, Brescia, U.O.C. Reumatologia, Brescia; [2]A.S.S.T. Spedali Civili, Brescia, U.O.C. Reumatologia, Brescia, [3]Autoimmune Unit/Internal Medicine Department, Hospital Curry Cabral, Centro Hospitalar de Lisboa Central (C.H.L.C), Lisbona, Portugal

Scopo. Il Vedolizumab (VDZ) è un anticorpo monoclonale che lega l'integrina α4β7, espressa sui linfociti gut-homing T helpers. Il farmaco ha un'azione selettiva a livello intestinale ed utilizzato nel trattamento delle malattie infiammatorie intestinali (MICI).
In letteratura i dati riguardanti casi di riacutizzazioni o nuova insorgenza di disturbi reumatologici in pazienti in terapia con VDZ sono pochi (1, 2). Lo studio di una coorte di 53 pazienti trattati con VDZ (3) non ha riscontrato nuovi casi o peggioramento di artriti e/o sacroileiti mentre alcuni pazienti con spondiloartrite (SpA) attiva hanno mostrato dei miglioramenti dopo la terapia con VDZ.
Il nostro scopo è quello di studiare un possibile ruolo del VDZ nell'insorgenza o nella riacutizzazione di artriti o SpA.
Metodi. Studio osservazionale di 7 pazienti affetti da MICI che hanno presentato sintomi infiammatori articolari dopo il trattamento con VDZ.
Risultati. Quattro pazienti erano donne, 6 pazienti erano affetti da morbo di Crohn (MC) e 1 paziente da rettocolite ulcerosa (RCU). La durata media della MICI era di 14 anni. L'età media era di 49.8 anni (range 24-63). Nessuno aveva una precedente diagnosi di artrite/spondiloartrite. Una paziente trattata in precedenza con Infliximab (IFX) e Mesalazina, nel corso di questa terapia, ha avuto un episodio di artrite regredito spontaneamente, 9 anni prima di avviare il VDZ. Sei pazienti erano già stati trattati con farmaci biologici. Due hanno fatto il VDZ in seconda linea e 4 in terza linea. Sei pazienti soddisfacevano i criteri ASAS per le spondiloartriti (4, 5), 1 è stato classificato come artralgia infiammatoria. Il numero medio di infusioni di VDZ prima dell'insorgenza dei sintomi era 3 (range 1-6) e il tempo medio di esposizione a VDZ era di 11 settimane (range 1-32). Cinque pazienti avevano elevati livelli di infiammazione con una PCR media di 15.6 mg/L (range 0.6-42.2). I 3 pazienti con lombalgia hanno fatto una RMN che mostrava sacroileite. In 2 pazienti è stato ricercato l'HLA-B27 ma era negativo. Quattro pazienti hanno sospeso il VDZ, 3 hanno ripreso la precedente terapia biologica con Adalimumab, 1 è stato trattato con IFX.
Conclusioni. Sono necessari ulteriori studi per indagare il ruolo di VDZ nelle patologie reumatologiche. Ad oggi questa è la casistica più ampia di manifestazioni reumatiche insorte dopo l'avvio di terapia con VDZ per MICI.

Bibliografia
1. Varkas, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 878-81.
2. Wendling, et al. Joint Bone Spine. 2018; 85: 255-6.
3. Orlando, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76.
4. Rudwaleit, et al. Ann Rheum Dis. 2011; 70: 25-31.
5. Rudwaleit, et al. Ann Rheum Dis. 2009; 68: 777-83.

Keywords: *Spondiloartrite, Vedolizumab.*

	Gender	Age	IBD	Concomitant therapy	ASAS criteria	Rheumatic features	Radiological findings
1	F	47	CD	None	Yes	Back pain, foot arthritis, family history of psoriasis	MRI: BME (bone marrow edema) of the right SI joint, enthesopathy of great trochanter US (ultrasound) left foot : II MTP joint synovitis, flexor digitorum longus and tibialis posterior tenosynovitis
2	F	50	CD	None	No	Shoulder pain	US: bursitis subacromial-subdeltoid
3	M	55	CD	None	Yes	Back pain, family history of psoriasis	MRI: active bilateral sacroiliitis and erosions, enthesopathy of great trochanter, trochanteric bursitis
4	F	63	CD	SSZ	Yes	Polyarthritis, psoriasis	MRI: enthesopathy of great trochanter
5	M	24	RCU	Mesalazine	Yes	Knee arthritis, family history of psoriasis	MRI: none
6	M	51	CD	Mesalazine	Yes	Back pain and wrist arthritis	MRI: BME of the SI joint and erosions US: right wrist synovitis
7	F	59	CD	SSZ	Yes	Knee enthesitis and arthritis, family history of psoriasis	MRI: left knee effusion US:enthesopathy of the biceps femoris

INDEX

LA RISPOSTA CLINICA IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA TRATTATI CON USTEKINUMAB E SECUKINUMAB È INDIPENDENTE DAL BMI

P08

S. Tamanini[1], F. Franceschini[2], M. Frassi[1], M. Filippini[1], F. Crisafulli[2], A. Tincani[2]
[1]A.S.S.T. Spedali Civili, Brescia, U.O.C. Reumatologia, Brescia; [2]A.S.S.T. Spedali Civili, Università di Brescia, U.O.C. Reumatologia, Brescia

Scopo. Osservare la correlazione tra la "body mass index" (BMI) e l'efficacia di Ustekinumab e Secukinumab nella nostra coorte di pazienti con artrite psoriasica
Materiali e Metodi. Studio osservazionale di pazienti con Artrite Psoriasica trattati con Ustekinumab o Secukinumab. I pazienti sono stati suddivisi in 4 categorie in base al BMI: sottopeso (<18.5), normopeso (>=18.5 - <25), sovrappeso (>=25 - <30) e obesità (>=30) L'attività di malattia è stata valutata dopo 6 mesi di terapia tramite MDA (minimal disease activity)
Risultati. Sono stati studiati 73 pazienti con artrite psoriasica. Le caratteristiche cliniche e demografiche della popolazione in studio sono riportate in tabella.
-36 pazienti sono stati trattati con Ustekinumab: l'età media era 49 anni; 50% erano donne; il BMI medio era 26.9. Sulla base del BMI, i pazienti sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesi erano 1 (2,7%), 12 (33,3%), 16 (44,4%) and 7 (19,4%), rispettivamente; 26 (72,2%) pazienti hanno sospeso il trattamento: 2 (7,6%) a causa di infezioni e 24 (92.3%) per inefficacia. Nel gruppo dei pazienti in terapia 6 su 10 (60%) hanno raggiunto l'MDA. Tra i 7 pazienti con BMI >=30: 5 (71,4%) hanno sospeso la terapia per inefficacia e 2 (28.5%) erano ancora in terapia ma non avevano raggiunto l'MDA. Tra i 16 pazienti in sovrappeso: 12 (75%) hanno sospeso la terapia per inefficacia, 4 (25%) erano ancora in terapia, di cui 3 (75%) avevano raggiunto raggiunto l'MDA.
-37 pazienti sono stati trattati con Secukinumab: l'età media era 49 anni; 59% erano donne; il BMI medio era 28.37; Sulla base del BMI, i pazienti sottopeso, normopeso, sovrappeso e obesi erano 1 (2,7%), 11 (29,7%), 15 (40,5%) and 10 (27%), rispettivamente. 16 (43,2%) pazienti hanno sospeso il trattamento: 1 (6,2%) a causa di infezioni e 13 (93,8%) per inefficacia. Nel gruppo dei pazienti in terapia 9 suf 22 (40,9%) hanno raggiunto l'MDA. Tra i 10 pazienti con BMI >=30: 1 (10%) ha sospeso il trattamento per un'infezione, 3 (30%) hanno sospeso la terapia per inefficacia e 6 (60%) erano ancora in terapia, di cui 3 (50%) avevano raggiunto raggiunto l'MDA. Tra i 15 pazienti in sovrappeso: 7 (46,7%) hanno sospeso la terapia per inefficacia, 7 (46,7%) erano ancora in terapia, e 2 (13,3%) avevano raggiunto raggiunto l'MDA.
Non sono state riscontrate differenze confrontando i risultati ottenuti con Ustekinumab e Secukinumab.
Conclusioni. Nonostante l'obesità sia associata ad una minor probabilità di raggiungere l'MDA in pazienti con artrite psoriasica, trattati sia con DMARDs che con anti-TNF (1, 2), il nostro studio dimostra che il BMI non influisce sulla risposta clinica di pazienti con artrite psoriasica trattati con ustekinumab e secukinumab.

Bibliografia
1. Eder L, et al. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 813-7.
2. Di Minno M, et al. Arth Care & Res. 2013; 65: 141-7.

Keywords: *Artrite psoriasica, Obesità, Anti-interleuchina.*

Tabella - Caratteristiche demografiche e basali.

	Ustekinumab(n=36)	Secukinumab(n=37)
Donne, n (%)	18 (50%)	25 (59,45%)
Età, Media ±	48,69 (±13,08)	49,86 (±12,82)
Età alla diagnosi, Media ±	40,19 (±12,24)	40,27 (±11,94)
Dose 45/150 mg, n (%)	30 (83,3%)	8 (21,62%)
Associazione con sDMARDs, n (%)	20 (55,5%)	21 (56,75%)
Biologici precedenti, Media ±	1.97 (±1,93)	2.95 (±2,43)
Fumatori, n (%)	14 (38,8%)	9 (24,32%)
MDA, n (%)	6 (16.6%)	9 (24,32%)
Sospensioni	26 (72.2%)	16 (43,24%)

INDEX

FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA ALLA TERAPIA CON GOLIMUMAB IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: RISULTATI DI UNO STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE MULTICENTRICO

P09

R. Scrivo[1], A.M. Giardino[2], C. Salvarani[3], R. Foti[4], A. Afeltra[5], O. Viapiana[6], F. Salaffi[7], F. Iannone[8]

[1]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; [2]MSD Italia S.r.l., Roma; [3]Azienda USL di Reggio Emilia, Università di Modena e Reggio Emilia; [4]Unità di Reumatologia, A.O.U. Policlinico V. Emanuele, Catania; [5]Unità di Allergologia, Immunologia Clinica e Reumatologia, Campus Bio-Medico, Università di Roma; [6]Unità di Reumatologia, Università di Verona; [7]Unità di Reumatologia, Università Politecnica delle Marche, Jesi; [8]Dipartimento di Emergenza e Trapianti Organo, Sezione di Reumatologia, Università di Bari

Scopo del lavoro. L'identificazione di marcatori predittivi di risposta ai farmaci biologici nei pazienti con artrite psoriasica (AP) potrebbe favorire una strategia terapeutica personalizzata. Lo scopo di questo studio è stato quello di esplorare la validità di un pannello di fattori potenzialmente predittivi di risposta, definita come il raggiungimento della minimal disease activity (MDA), in pazienti con AP dopo 6 mesi di terapia con il farmaco biologico antagonista del TNF golimumab.

Materiali e Metodi. Nell'ambito di uno studio osservazionale longitudinale multicentrico sono stati arruolati pazienti adulti con AP in accordo con i criteri CASPAR che, dopo aver fallito le terapie convenzionali, sono stati avviati, secondo il giudizio del reumatologo di riferimento, al trattamento biologico di prima linea con golimumab. Per ciascun paziente sono stati registrati i dati demografici, le caratteristiche cliniche, i punteggi relativi all'attività di malattia (MDA, DAPSA, BASDAI) ed alla disabilità funzionale (health assessment questionnaire [HAQ]) ed eseguito prelievo di sangue per la determinazione dei biomarcatori sierici (proteina C-reattiva ad alta sensibilità [PCR-hs], metalloproteinasi di matrice 3 e pro-peptidi C-terminali del procollagene di tipo II) al basale e dopo 6 mesi di terapia.

Risultati. Sono stati arruolati 149 pazienti (53.7% maschi; età media 49 anni, SD 11). A 6 mesi è stato osservato un elevato tasso di persistenza in trattamento (80%). La MDA è stata raggiunta nel 44.3% de pazienti. All'analisi multivariata un basso punteggio DAPSA, una PCR-hs elevata, una più giovane età e una maggiore durata di malattia si associavano con il raggiungimento della MDA a 6 mesi (Tabella). Valori elevati di PCR-hs e l'assenza di comorbidità erano fattori predittivi per il raggiungimento della MDA a 6 mesi nel modello predittivo potenziato con i biomarcatori.

Conclusioni. Questo studio osservazionale ha consentito di identificare alcuni fattori predittivi di risposta a golimumab a 6 mesi, che potrebbero essere utili per personalizzare la terapia nei pazienti con AP e migliorarne l'esito clinico.

Keywords: *Fattori predittivi, Minimal disease activity, Golimumab.*

Tabella - Fattori predittivi di MDA a sei mesi nei pazienti con AP trattati con golimumab.

Modello	Fattore	Item considerato	Odds Ratio	Intervallo di confidenza 95%	P
Modello logistico univariato (MLU)	Sesso	Femminile	0.3197	0.1531-0.6677	0.0024
	Età	Continuo	0.9570	0.9252-0.9899	0.0109
	DAPSA al basale	Continuo	0.9287	0.8967-0.9618	<0.0001
	HAQ al basale	Continuo	0.2937	0.1423-0.6063	0.0009
	VAS dolore al basale	Continuo	0.9833	0.9684-0.9984	0.0299
	BASDAI al basale	Continuo	0.7036	0.5733-0.8635	0.0008
	Comorbidità	Presenza	0.3258	0.1465-0.7241	0.0059
Modello logistico multivariato (MLM)	Età	Continuo	0.9542	0.9112-0.9993	0.0465
	PCR-hs al basale	Continuo	1.0015	1.0002-1.0028	0.0241
	DAPSA al basale	Continuo	0.9255	0.8879-0.9647	0.0003
	Durata di malattia	Continuo	1.0057	1.0007-1.0107	0.0260
MLU potenziato con i biomarcatori	PCR-hs al basale	Continuo	1.0688	1.008-1.1334	0.0261
MLM potenziato con i biomarcatori	Comorbidità	Presenza	0.2645	0.0881-0.7941	0.0177
	DAPSA al basale	Continuo	0.9231	0.8850-0.9628	0.0002

INDEX

APREMILAST VERSUS USTEKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATIA PSORIASICA

P10

D. Sciortino, P. Muto, F. Marino, M. Cirillo, A. Fiorenza, S. Sorbara, G. Miceli, F. Atzeni
Policlinico Universitario G. Martino, Messina

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (APs) è una malattia autoimmune infiammatoria sistemica classificata tra le spondiloartropatie sieronegative, caratterizzata da coinvolgimento articolare e cutaneo. Secondo le linee guida GRAPPA e EULAR quando un paziente non risponde adeguatamente alla terapia con i disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) convenzionali può essere trattato con i DMARD biologici o con apremilast. Ustekinumab e apremilast sono stati approvati per il trattamento dell'APs moderata/severa dell'adulto, ma ad oggi non esistono studi randomizzati controllati che confrontino i due farmaci. Scopo del nostro studio è stato valutare, basandoci sui dati della pratica clinica quotidiana, se i due farmaci differiscono in termini di efficacia e sicurezza.
Materiali e Metodi. Complessivamente sono stati inclusi nello studio 30 pazienti (F=20 vs. M=10, età media 55±13.0 anni, durata media di malattia 7±4.5 anni) affetti da APs secondo i criteri CASPAR. Tutti i pazienti presentavano un coinvolgimento articolare periferico, 10 (33%) presentavano anche coinvolgimento assiale, 17 (57%) coinvolgimento cutaneo e ungueale e 16 (53%) comorbidità (7 ipertensione arteriosa, 3 obesità, 2 DM tipo II, 2 iperuricemia, 4 dislipidemia). Abbiamo suddiviso i pazienti in base al trattamento in due gruppi: gruppo 1 pazienti trattati con apremilast e gruppo 2 con ustekinumab.
Risultati. Il gruppo 1 includeva 14 pazienti trattati con apremilast in associazione con methotrexate (MTX) e il gruppo 2 16 pazienti trattati con ustekinumab in combinazione con MTX (dose compresa tra 7.5-15 mg/sett) dopo fallimento di un farmaco anti-TNF. Abbiamo valutato l'attività di malattia secondo Disease activity Score in Psoriatic Arthritis (DAPSA) e Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) nel gruppo 1 e nel gruppo 2 al basale e dopo 6 mesi di trattamento. Il valore del DAPSA nel gruppo 1 al basale era pari a 24±3 vs 17.2±2.4 dopo 6 mesi, p=0.0006 e nel gruppo 2 36±17 vs 26±11 a 6 mesi, p=0.04; il BASDAI al basale 8±2 vs 5±2 a 6 mesi, p=0.012 nel gruppo 1 e 10±9 vs 5.7±3 nel gruppo 2, p=0.46.
In entrambi i gruppi non sono stati riportati effetti collaterali severi quali infezioni, neoplasie etc. che hanno portato alla sospensione del farmaco.
Conclusioni. I nostri risultati basati sulla pratica clinica quotidiana dimostrano che sia apremilast sia ustekinumab sono in grado di indurre una buona risposta clinica nei pazienti affetti da APs moderata/severa senza causare la comparsa di effetti collaterali severi. Tuttavia, il motivo per cui apremilast si sia dimostrato in grado di agire su entrambi gli indici di attività mentre ustekinumab solamente sul DAPSA potrebbe essere attribuito sia all'elevata deviazione standard riscontrata nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 sia alla diversità delle due casistiche.

Keywords: *Artropatia psoriasica, Apremilast, Ustekinumab.*

INDEX

CONFRONTO TRA FARMACI ANTI-TNF E SECUKINUMAB NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA: ANALISI RETROSPETTIVA DI EFFICACIA NEI PAZIENTI NON RESPONSIVI AD UN PRECEDENTE TRATTAMENTO CON FARMACI ANTI-TNF

P11

G. Rovera[1], B. Vitolo[2], M. Saracco[1], S. Balduzzi[2], E. Marasco[2], L. De Stefano[2], C. Lomater[1]
[1]A.O. Ordine Mauriziano di Torino, U.O. Reumatologia, Torino; [2]IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Dipartimento di Reumatologia, Pavia

Scopo del lavoro. Confronto di efficacia tra anti-TNF e Secukinumab nei pazienti affetti da Artrite Psoriasica (PsA) precedentemente trattati con farmaci anti-TNF.
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva multicentrica. Sono stati inclusi 40 pazienti affetti da PsA con interessamento articolare periferico, classificabile secondo i criteri CASPAR, non responsivi alla terapia con uno (20 pz) o due (20 pz) anti-TNF, che hanno assunto un ulteriore anti-TNF (20 pz) o Secukinumab (20 pz). Sono stati raccolti dati riguardanti il concomitante uso di csDMARDs. Al basale, a 12 settimane e a 24 settimane sono stati registrati: VES, PCR, numero di articolazioni tumefatte su 66 articolazioni, numero di articolazioni dolenti su 68 articolazioni, DAPSA e DAS28. Per gli aspetti entesitico, dattilitico e cutaneo è stata valutata unicamente la presenza/assenza di interessamento. L'interessamento assiale non è stato valutato per la scarsità di dati. Per valutare la differenza tra frequenze nei due gruppi è stato utilizzato il Fischer's exact test o il Chi square test. Per valutare differenze tra gruppi di variabili continue è stato utilizzato il T-test o Mann Whitney U test a seconda della distribuzione della variabile in esame.
Risultati. Le caratteristiche del campione al basale sono presentate in Tabella I. I due gruppi risultano comparabili per tutte le variabili considerate. I farmaci anti-TNF e Secukinumab si sono dimostrati entrambi efficaci nel ridurre il DAS28 e il DAPSA a 12 e 24 settimane. Non vi sono differenze statisticamente significative tra i due gruppi nella percentuale di pazienti in remissione e in bassa attività di malattia a 12 e 24 settimane (Fig. 1). Stratificando per linea di trattamento e considerando solo i pazienti precedentemente trattati con un singolo anti-TNF si evidenzia una riduzione più marcata degli indici compositi di malattia nel gruppo anti-TNF rispetto a Secukinumab, sia per quanto riguarda il DAS28 (P=0,03), sia per quanto riguarda il DAPSA (p=0,06). Non vi sono differenze tra i due gruppi al basale e a 24 settimane nè ve ne sono considerando solo i pa-

Tabella I - Caratteristiche basali della popolazione.
SEC = Secukimumab, TEN68 = Conta articolazioni dolenti su 68, SW66 = Conta articolazioni tumefatte su 66, SD = Deviazione standard, RIQ = Range inter-quartile.

	SEC n= 20	TNFi n= 20	p-value
Età, anni, media (SD)	51,1 (9,2)	54,6 (9,3)	0,23
Maschi, % (n)	40% (8)	35% (7)	0,74
Durata di malattia, mesi, media (SD)	98,5 (76,7)	118,9 (66,2)	0,37
Interessamento assiale, % (n)	50% (10)	65% (13)	0,34
VES, media (SD)	18,3 (12,5)	21,6 (20,6)	0,54
PCR, media (SD)	0,43 (0,72)	0,66 (1,34)	0,50
TEN68, mediana, (RIQ)	4 (1,5-8,5)	6,5 (2-11,5)	0,41
SW66, mediana, (RIQ)	0,5 (0-1)	1 (0-2)	0,32
Entesite attiva, % (n)	35% (7)	20% (4)	0,29
Dattilite attiva, % (n)	5% (1)	15% (3)	0,29
Psoriasi cutanea attiva, % (n)	40% (8)	30% (6)	0,51
DAPSA, media (SD)	19,23 (8,81)	23,61 (10,62)	0,16
DAS28-VES, media (SD)	3,8 (1,24)	3,98 (1,11)	0,64
Motivo cambio terapia - Inefficacia primaria, % (n) - Inefficacia secondaria, % (n) - Effetto collaterale, % (n)	 25% (5) 45% (9) 30% (6)	 15% (3) 65% (13) 20% (4)	 0,43 0,21 0,47
csDMARD concomitante, % (n)	40% (8)	70/% (14)	0,06
csDMARDs pregressi, mediana (min-max)	2 (0-4)	2 (1-4)	0,87

INDEX

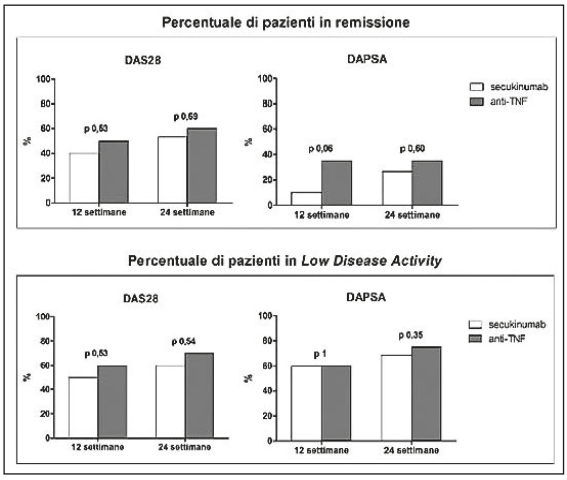


Figura 1 - Remissione e Low Diseas Activity secondo gli indici DAS 28 e DAP SA a 12 e 24 settimane.

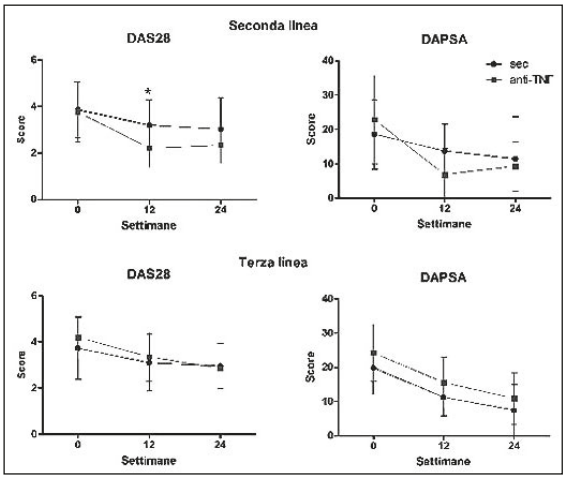


Figura 2 - Andamento DAS 28 e DAP SA nei pazienti in seconda e terza linea.

Tabella II - Efficacia sulle manifestazioni extra articolari a12 e 24 settimane. SEC = Secukinumab, TNFi = antiTNF, n = numero di casi, N = numerosità della popolazione di riferimento.

	Settimana 12			Settimana 24		
	SEC	TNFi	p-value	SEC	TNFi	p-value
Risoluzione entesiti, % (n/N)	28,57 (2/7)	50 (2/4)	0,49	57,14 (4/7)	50 (2/4)	0,82
Risoluzione dattiliti, % (n/N)	100 (1/1)	66,67 (2/3)	0,56	100 (1/1)	100 (3/3)	/
Risoluzione psoriasi, % (n/N)	75 (6/8)	16,7 (1/6)	**0,04**	75 (6/8)	33,33 (2/6)	0,13

zienti precedentemente trattati con due anti-TNF (Fig. 2). Gli anti-TNF e Secukinumab sono risultati parimenti efficaci nel determinare la risoluzione delle entesiti e delle dattiliti a 12 e 24 settimane. Secukinumab si è dimostrato maggiormente efficace nel determinare la risoluzione della psoriasi cutanea a 12 settimane. Non vi sono differenze tra i due gruppi nella risoluzione della psoriasi cutanea a 24 settimane (Tabella II).

Conclusioni. I pazienti con PsA ad interessamento periferico che falliscono un primo anti-TNF hanno una migliore risposta a 12 settimane con un secondo anti-TNF rispetto al Secukinumab. Il Secukinumab si è dimostrato più efficace degli anti-TNF nel determinare la risoluzione della psoriasi cutanea a 12 settimane nei pazienti precedentemente trattati con uno o due anti-TNF.

Keywords: *Artrite psoriasica, Secukinumab, Anti-TNF.*

INDEX

EFFICACIA E SICUREZZA DI APREMILAST IN MONOTERAPIA IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P12

F. Serale[1], G. Seminara[1], G. Gollè[2], G. Pettiti[3], N. Romeo[1]
[1]S.S.D. Reumatologia A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo; [2]S.C. Medicina Interna A.S.O. S. Croce e Carle, Cuneo; [3]Scuola Specializzazione Reumatologia, Pavia

Scopo del lavoro. Valutare efficacia e sicurezza di Apremilast in una casistica monocentrica di pazienti (pz) affetti da artrite psoriasica non rispondenti a DMARDs.
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva su 28 pz, 9 uomini, 19 donne, affetti da artropatia psoriasica attiva trattati con apremilast in monoterapia da almeno 2 mesi per intolleranza o inefficacia di due DMARDS. Sono stati valutati al basale comorbidità, durata di malattia, precedenti terapie, numero di articolazioni dolenti e tumefatte, presenza di dattilite, entesite, spondilite, PCR, VAS dolore, BSA, emocromo e indici di funzionalità epatica e renale. La risposta terapeutica è stata valutata con indice MASES per le dattiliti, DAS 28 per le artriti periferiche. Gli esami di laboratorio sono stati ripetuti ogni 3 mesi. 6 pz avevano entesiti, 4 dattiliti, 8 oligoartriti, 10 poliartriti, 1 anche sacro-ileite, 6 psoriasi severa, 10 moderata, i restanti limitata.18 pz avevano sospeso un bDMARD, 4 per nuova neoplasia, 5 per inefficacia, 9 per infezioni recidivanti. 8 pazienti hanno iniziato apremilast dopo fallimento di 2 DMARDS per controindicazione a bDMARDs per importanti comordidità (2 cirrosi biliare primitiva, 1 cardiopatia in labile compenso, 1 pancreatite cronica, 1 pluriallergie, 1 neoplasia recente, 3 infezioni ricorrenti), 2 presentavano TBC latente e oligoartrite per cui non è stata ritenuta giustificata la scelta di biologici con profilassi antitubercolare.
Risultati. 1 pz ha sospeso la terapia per nausea e diarrea persistenti a due mesi, 2 per stato ansioso-depressivo e insonnia dopo 6 mesi, in 5 casi si è riscontrata lieve nausea regredita dopo un mese. Tutti i pz provenienti da terapia con bDMARS sospesi per effetti collaterali hanno mantenuto la remissione precedentemente raggiunta, i 5 con inefficacia a bDMARDs e artrite hanno ottenuto miglioramento >1.2 di DAS28 e quelli con entesite >20% del MASES. Tutti i bDMARDs naive con artrite hanno raggiunto un DAS28 <3.2 e i 3 con entesite miglioramento >20% del MASES. In 8 su 9 pz con psoriasi severa si è ottenuto BSA <3. In nessuno si è osservato un peggioramento delle comorbidità o alterazioni significative dei parametri di laboratorio.
Conclusioni. I dati relativi alla nostra casistica pur con i limiti dell'esiguità del campione e del periodo di osservazione mostrano una buona efficacia e un buon profilo di sicurezza di Apremilast in monoterapia nel trattamento della artrite psoriasica anche in pz con comorbidità.

Keywords: *Artrite psoriasica, Apremilast, Monoterapia.*

INDEX

VALUTAZIONE DELLA REMISSIONE/BASSA ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE TRATTATI CON FARMACI INIBITORI DELL'ASSE IL-23/IL-17

P13

F.M. Perrotta[1], P. Volpe[2], S. Scriffignano[1], A. De Socio[1], F. Delle Monache[3], E. Cordisco[4], N. Milano[4], M. Gabini[2], E. Lubrano di Scarpaniello[1]

[1]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso;
[2]U.O.C. Reumatologia, Ospedale Civile Spirito Santo, Pescara; [3]ASL Teramo-Presidio Ospedaliero Giulianova, Teramo;
[4]U.O.C. di Medicina, Ospedale San Timoteo di Termoli

Scopo del lavoro. Lo stato di remissione o di bassa attività di malattia è considerato l'obiettivo terapeutico principale nelle artriti croniche. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il tasso di bassa attività di malattia e di remissione nei pazienti affetti da Spondiloartrite (Spondilite Anchilosante - SA ed Artrite Psoriasica - AP) trattati con i nuovi farmaci biologici mirati all'inibizione dell'asse IL-23/IL17. Sono stati inoltre valutati, come obiettivo secondario, i possibili fattori predittivi per la remissione o la bassa attività di malattia.
Pazienti e Metodi. Pazienti affetti da AP classificati con i criteri CASPAR e pazienti affetti da SA classificata secondo i criteri di ASAS ed in attesa di iniziare il trattamento con i farmaci anti-IL12/23 (ustekinumab) e anti-IL-17 (secukinumab) sono stati arruolati e seguiti prospetticamente ogni 6 mesi in un contesto di pratica clinica in 4 centri distribuiti sul territorio di Abruzzo e Molise. I pazienti affetti da AP sono stati considerati in bassa attività di malattia se soddisfacevano almeno 5/7 dei criteri Minimal Disease Activity (MDA) definiti in precedenza da Coates et al. e/o se presentavano uno score Disease Activity score for PSoriatic Arthritis (DAPSA) <14. Lo score DAPSA <=4 definiva i pazienti in remissione. I soggetti affetti da SA sono stati considerati in bassa attività di malattia e remissione se raggiungevano rispettivamente un Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS)-PCR <2.1 e <1.3. I pazienti che raggiungevano la remissione o la bassa attività di malattia sono stati confrontati con coloro i quali non raggiungevano tale status al fine di individuare i fattori predittivi di outcome.
Risultati. 48 pazienti [(40 con AP e 8 con SA, M/F: 29/19, età media (SD): 51.3 (12.7) anni; durata media di malattia (SD): 7.2 (5) anni] trattati con ustekinumab (n=10) e secukinumab (n=38) sono stati ammessi allo studio. Otto pazienti (16%) hanno interrotto il trattamento a causa di effetti avversi (4.1%) o inefficacia durante il follow-up (11.9%). Trentasette pazienti hanno raggiunto il follow-up a 6 mesi. In questi, la remissione è stata ottenuta in 9 (24.3%) pazienti. In generale, la bassa attività di malattia è stata raggiunta in 25 (67.5%) pazienti. La figura 1 mostra i principali indici di attività di malattia dopo 6 mesi di terapia. Tra le variabili considerate, il sesso maschile è stato associato ad una maggiore probabilità di raggiungere una bassa attività di malattia [(Odds ratio (95%IC): 12.6 (2.4-64.2); p<0.001].
Conclusioni. Nel nostro studio osservazionale prospettico, basato sulla pratica clinica, la remissione o una bassa attività di malattia sono stati ottenuti nel 67.5% dei pazienti trattati con i nuovi farmaci biotecnologici, configurando questo obiettivo come un outcome raggiungibile per i pazienti con Spondiloartrite.

Keywords: *Spondiloartrite, Farmaci biotecnologici, Remissione.*

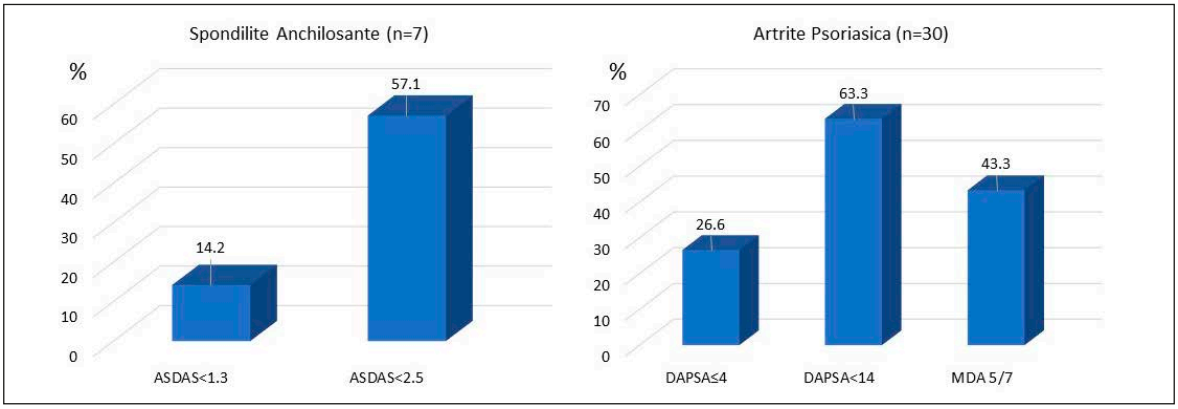


Figura 1 - Percentuale di remissione e/o bassa attività nei pazienti affetti da Spondiloartrite dopo 6 mesi di trattamento con ustekinumab e secukinumab.

INDEX

VALIDAZIONE IN ITALIANO DEL QUESTIONARIO GRAPPA PER LA VALUTAZIONE DEL "FLARE" DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

P14

S. Scriffignano[1], F.M. Perrotta[1], A. De Socio[1], A. Altobelli[2], P. Sessa[2], R. Scrivo[2], G. Valesini[2], E. Lubrano di Scarpaniello[1]
[1]Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso;
[2]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza, Università di Roma

Scopo del lavoro. L'introduzione dei farmaci biotecnologici ha cambiato radicalmente l'approccio terapeutico nei pazienti con Artrite Psoriasica (AP). Tuttavia, nonostante lo sviluppo di diverse strategie di trattamento, in molti pazienti è possibile che vi sia mancanza o perdita di risposta, con la presenza di 'flare' nell'attività della malattia, che potrebbe verificarsi in diversi domini. Lo scopo del presente studio è quello di convalidare una versione italiana dello strumento (questionario) del Group of Research in Psoriasis and Psoriatic Arthritis (GRAPPA) per la valutazione del "flare" e di identificare, nella pratica clinica e nei diversi domini che compongono la malattia, i pazienti con AP con possibile riacutizzazione.
Materiali e Metodi. Lo studio, di tipo trasversale, ha arruolato pazienti consecutivi affetti da AP classificati con criteri CASPAR. I criteri di inclusione erano: età maggiore di 18 anni e trattamento stabile (almeno sei mesi di follow-up) con DMARDs convenzionali sintetici o biologici. Il questionario flare (Fig. 1) è stato somministrato al basale ed una seconda volta entro un intervallo di due settimane, previa traduzione con la metodica della "back translation".
La consistenza interna del questionario è stata valutata con il coefficiente alfa di Cronbach. La validità di costrutto del questionario è stata valutata utilizzando la correlazione tra il punteggio del questionario ed i diversi indici clinici e laboratoristici di attività della malattia e di disabilità. Il coefficiente k di Cohen è stato eseguito per valutare il livello di accordo tra la percezione del flare da parte del paziente ed il punteggio del questionario. Infine, è stato eseguito un test re-test per valutare l'affidabilità dello strumento.
Risultati. 46 pazienti affetti da AP sono stati arruolati in questo studio. Di questi, il 30.4% ha riportato uno stato di riacutizzazione della malattia. Il questionario era internamente coerente (alfa =0.81). Inoltre, il punteggio del questionario correlava con i principali indici di attività della malattia (Spearman Rho compreso tra 0.30 e 0.66; p<0,01. Tabella I). Il punteggio del questionario flare ha mostrato un accordo moderato con la percezione di flare dai pazienti (Cohen's k=0.54). L'affidabilità test-retest ha mostrato una buona correlazione intraclasse. Un punteggio del questionario =4 aveva una sensibilità del 92.3% e una specificità dell'81.2% con un likelihood ratio di 5.08 per la presenza di una riacutizzazione della malattia secondo il giudizio del medico.
Conclusioni. I nostri risultati convalidano e confermano l'utilità di questo questionario nella valutazione del "flare" nella AP, in cui, circa il 30% dei pazienti in trattamento stabile riportava una 'riacutizzazione' della malattia in diversi domini.

Keywords: *Artrite psoriasica, Flare, Outcome.*

Tabella I - Correlazioni tra il punteggio del questionario flare e i diversi indici clinici, di attività di malattia e di disabilità.

Variable	Sperman Rho	p Value
Età	0.17	0.25
Durata di malattia	-0.11	0.46
Articolazioni dolenti	0.4	0.005
Articolazioni tumefatte	0.38	0.0075
LEI	0.37	0.009
PtGA	0.54	<0.001
VAS physician on disease activity	0.53	<0.001
VAS pain	0.66	<0.001
DAPSA	0.6	<0.001
cDAPSA	0.61	<0.001
HAQ	0.47	<0.0001
PASI	0.28	0.13
PCR (mg/dl)	0.41	<0.004

LEI: Leeds enthesitis index; PtGA: patient's global assessment; VAS: visual analogue scale; DAPSA: disease activity score for psoriatic arthritis; cDAPSA: clinical disease activity score for psoriatic arthritis; HAQ: health assessment questionnaire; PASI: psoriasis area severity index; CRP: proteina c reattiva.

INDEX

RUOLO DELLA VIDEO-CAPILLAROSCOPIA PERI-UNGUEALE NELLA VALUTAZIONE DEL DANNO MICROVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA CON E SENZA IMPEGNO UNGUEALE P15

F.M. Perrotta, S. Scriffignano, A. De Socio, E. Lubrano Di Scorpaniello
Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso

Scopo del lavoro. Le alterazioni del microcircolo sono aspetti comuni sia della artrite psoriasica (AP) che della psoriasi cutanea. Studi condotti sulla cute psoriasica e sul tessuto sinoviale di pazienti affetti da AP hanno infatti dimostrato alcuni caratteri distintivi, quali l'ipervascolarizzazione e la congestione vasale. L'obiettivo del nostro studio è stato quello di valutare la presenza, ed il possibile ruolo, delle alterazioni microvascolari, mediante l'utilizzo in vivo della video-capillaroscopia del letto ungueale, nei pazienti affetti da AP con e senza impegno ungueale.
Materiali e Metodi. Lo studio ha previsto l'arruolamento di pazienti affetti da AP classificata secondo i criteri CASPAR e di età >18 anni con e senza impegno ungueale. Sono stati inoltre arruolati, come gruppo di controllo, soggetti sani appaiati per età e sesso. In tutti i pazienti sono stati valutati i principali parametri clinici, demografici e di laboratorio. Il coinvolgimento ungueale è stato valutato attraverso l'indice NAil Psoriasis Severity Index modificato (mNAPSI). La videocapilarroscopia è stata effettuata con strumento VIDEO-CAP a livello del II, III, IV e V raggio bilateralmente utilizzando una sonda con ingrandimento 200x. Sono stati valutati i seguenti parametri: presenza di microemorragie (accumuli dovuti a depositi emosiderinici), dilatazione (ectasia) delle anse (il ramo arterioso >15 micron, ramo venoso >20 micron), presenza di megacapillari (capillari con ansa dilatata in maniera omogenea avente un diametro >50 micron), presenza di ramificazioni tipiche del processo neoangiogenetico, lunghezza dei capillari, edema ed aree avascolari (distanza maggiore di 500 micron tra due anse capillari a livello distale o sopra i 300 micron se misurati a livello prossimale). È stata inoltre descritta la presenza di anomalie morfologiche dei capillari [tortuosità, incroci (>5 per dito), capillari a gomitolo].
Risultati. Sono stati arruolati 23 pazienti affetti da AP [(età media (DS): 58.48 (15.75) anni; durata media di malattia (DS): 7.25 (3.82) anni] e 23 controlli sani. Il numero (%) delle dita con la presenza di alterazioni capillaroscopiche nei pazienti con AP e nei controlli era rispettivamente di 325 (17.6) e 179 (9.7); p<0.001. I pazienti con AP presentavano una frequenza significativamente più alta di dita con la presenza di tortuosità, incroci e capillari a gomitolo (Tab. I). L'impegno ungueale è stato obiettivato in 13 (56.5%) pazienti con uno score mediano del mNAPSI (IQR) di 2 (0.25-8.25). Nessuna correlazione è stata tuttavia riscontrata tra il mNAPSI e la presenza di anomalie morfologiche capillaroscopiche. Nessuna differenza è stata riscontrata nel numero delle dita con alterazioni capillaroscopiche tra paziente con e senza impegno ungueale.
Conclusioni. Il nostro studio ha dimostrato la presenza di anomalie capillaroscopiche nei pazienti affetti da AP, tuttavia quest'ultime non sembrano essere in relazione con la presenza o la severità del danno ungueale.

Keywords: *Artrite psoriasica, Videocapillaroscopia, Impegno ungueale.*

Tabella I - Numero (%) delle dita con la presenza di alterazioni videocapillaroscopiche nei pazienti con AP e nei controlli.

	Artrite psoriasica, n (%)	Controlli, n (%)	P value
Presenza di tortuosità	125 (67.9)	77 (41.8)	<0.0001
Lunghezza anomala dei capillari	21 (11.4)	10 (5.4)	0.05
Presenza di ectasie	26 (14.1)	23 (12.5)	n.s.
Presenza di alterazioni morfologiche (capillari a gomitolo	58 (31.5)	12 (6.5)	< 0.0001
Presenza di megacapillari	3 (1.6)	3 (1.6)	n.s.
Presenza di aree avascolari	3 (1.6)	2 (1.08)	n.s.
Presenza di incroci (> 5 incroci capillari per dito)	62 (33.7)	36 (19.5)	0.003
Presenza di microemorragie	8 (4.3)	5 (2.7)	n.s.
totale	325 (17.6)	179 (9.7)	< 0.0001

INDEX

SONO NECESSARI PERCORSI DIAGNOSTICI GENERE-SPECIFICI NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELLE SPONDILOARTRITI ASSIALI NON RADIOGRAFICHE? DATI DALLA COORTE SPACE (SPONDYLOARTHRITIS CAUGHT EARLY)

P16

A. Ortolan[1], M. Van Lunteren[2], S. Ramiro[2], R. Ramonda[1], R. Landewé[3], H. Dagfinrud[4], L. Jacobsson[5], D. Van Der Heijde[2], F. Van Gaalen[2]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [2]Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands; [3]Department of Rheumatology, Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, The Netherlands; [4]Department of Rheumatology, Diakonhjemmet Hospital, Oslo, Norway; [5]Department of Rheumatology, University of Gothenburg, Sweden

Scopo del lavoro. Verificare se le axSpA in fase precoce abbiano diversa presentazione clinica negli uomini e nelle donne, valutando l'eventuale impatto sul processo diagnostico.

Materiali e Metodi. Sono stati utilizzati i dati al basale della coorte SPACE (SPondyloArthritis Caught Early), che include pazienti con lombalgia cronica della durata >=3 mesi e <=2 anni, con età di insorgenza <45 anni. I pazienti sono stati sottoposti ad un accurato workup diagnostico, incluse risonanza magnetica e radiografia delle articolazioni sacroliache (MRI-SIJ and X-SIJ), al fine di stabilire, o meno, una diagnosi di axSpA. Sono state confrontate le caratteristiche dei pazienti maschi vs femmine con una diagnosi certa di spondiloartrite (basata su un livello di "confidenza" della diagnosi >=7, secondo una scala 0-10 espressa dal reumatologo). Sono stati costruiti modelli di regressione logistica:

1) all'interno dell'intera coorte affetta da lombalgia, stratificata per genere, per valutare quali caratteristiche si associassero maggiormente alla diagnosi in ciascun sesso;
2) nella coorte di pazienti con diagnosi di axSpA per valutare se il sesso fosse associato a postività dell'imaging (MRI SIJ+ e/o X-SIJ+).

Risultati. Dei 719 pazienti affetti da lombalgia cronica, 275 erano maschi. La diagnosi di axSpA è stata fatta per 146/275 (53.1%) uomini e per 155/444 (34.9%) donne, sottolineando come i maschi avessero una probabilità doppia di avere una diagnosi di axSpA rispetto alle donne (OR 2.1, 95%CI 1.5-2.9). Nonostante una simile durata di malattia, I pazienti axSpA maschi erano significativamente più giovani (27.4±7.5 vs 29.5±7.8 anni; p=0.021) delle axSpA femmine. La presenza di caratteristiche cliniche tipiche di

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti con una diagnosi certa (livello di confidenza >7/10) di spondiloartrite, confronto tra i sessi (n=301).

	Maschi N=146	Femmine N=155	p
Età d'esordio dei sintomi (anni), media (DS)	**27.4 (7.5)**	**29.5 (7.8)**	**0.021**
Durata lombalgia (mesi), media (DS)	13.3 (7.1)	13.4 (7.0)	0.49
Glutalgia alternante	65 (60)	64 (51)	0.15
Lombalgia infiammatoria	123 (84)	129 (84)	0.98
Risposta ai FANS	92 (64)	98 (66)	0.79
Storia familiare di SpA	68 (47)	69 (45)	0.79
Artrite periferica	37 (25)	34 (22)	0.52
Entesite calcaneare	46 (31)	51 (33)	0.73
Dattilite	16 (11)	16 (10)	0.87
Uveite	19 (13)	20 (13)	0.98
Psoriasi	22 (15)	37 (24)	0.051
Malattia infiammatoria cronica intestinale	10 (7)	12 (8)	0.75
HLA-B27 positivo	**114 (80)**	**92 (60)**	**<0.001**
Elevata VES e/o PCR	71 (49)	64 (42)	0.23
MRI-SIJ+/ X-SIJ-,	65 (45)	68 (44)	0.91
MRI-SIJ-/ X-SIJ+	5 (3)	5 (3)	0.92
MRI-SIJ+/ X-SIJ+	**44 (30)**	**26 (17)**	**0.006**
Qualsiasi imaging positivo	**114 (78)**	**99 (64)**	**0.007**

I risultati sono presentati come n (%) se non altrimenti specificato; FANS= farmaci antinfiammatori non steroidei; HLA=human leukocyte antigen; PCR=proteina C reattiva; VES=velocità di eritrosedimentazione; MRI=magnetic resonance imaging (risonanza magnetica); SIJ=sacroiliac joints; X=radiografia; qualsiasi imaging positivo=MRI-SIJ + e/o X-SIJ +. In grassetto i risultati statisticamente significativi.

INDEX

axSpA era simile nei 2 sessi (Tabella) eccetto la positività dell'HLA-B27 e dell'imaging, più frequente nei maschi axSpA (HLAB27+ 80% vs 60%; p<0.0001 e imaging positivo 78% vs 64%; p=0.007). Ciononostante, entrambe queste caratteristiche rimanevano più frequenti nelle axSpA femmine che nei pazienti non-axSpA, sia femmine (HLA-B27+23% e imaging positivo 7%) che maschi (HLAB27+ 34% e imaging positivo 11%) (tutte le p<0.001). Inoltre, in modelli multivariati aventi la diagnosi di axSpA come outcome, l'HLA-B27 e la positività all'imaging risultavano indipendentemente e significativamente associati alla diagnosi in ambo i sessi (Maschi: HLA-B27+: OR 3.8, 95%CI 1.7-8.8; MRISIJ+: OR 24.3, 95%CI 9.7-60.6; X-SIJ+: OR 2.7, 95%CI 0.7-9.4; Femmine: HLA-B27+: OR 6.7 95%CI 3.2-14.0; MRISIJ+: OR 32.6 95%CI 14.2-75.0; X-SIJ+: OR 6.9 95%CI 1.4-32.7). In modelli multivariati aventi la positività dell'imaging come outcome, il sesso maschile e l'HLA-B27 si associavano indipendentemente alla positività della MRI-SIJ o dell'X-SIJ (OR 1.8, 95%CI 1.0- 3.1 and OR 1.8 (1.0-3.3).

Conclusioni. Sebbene I nostri dati mostrino chiare differenze di genere già dall'esordio delle axSpA, sottolineano come HLA-B27 e imaging siano elementi chiave per la diagnosi in entrambi i sessi, per cui apparentemente non sembrerebbero necessari percorsi diagnostici differenziati per uomini e donne.

Keywords: *Spondyloarthritis, Gender, Diagnosis.*

INDEX

REAL-LIFE EFFECTIVENESS AND SAFETY OF SECUKINUMAB TREATMENT IN REAL-LIFE PATIENTS AFFECTED WITH PSORIATIC ARTHRITIS

P17

A. Ortolan[1], M.S. Chimenti[2], F. Sunzini[2], M. Talamonti[3], M. Galluzzo[3], M. Teoli[3], M. Lorenzin[1], M. Felicetti[1], M. Favero[1], L. Bianchi[3], R. Perricone[2], R. Ramonda[1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine DIMED, University of Padova; [2]Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma; [3]Dermatology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Roma

Objective. Recent insights in the pathogenesis of psoriatic arthritis (PsA) allowed the developement of new biological DMARDs, such as the anti-interleukin (IL)-17 secukinumab, a human IgG1-kappa monoclonal antibody that binds to interleukin (IL) 17A. There has been extensive clinical trial experience with secukinumab in patients with psoriasis, however real-life data are still lacking. Our aim was to evaluate the effectiveness of secukinumab in PsA patients, naïve or multi-failure patients previously treated with TNF inhibitors (TNF-i) in a real-life setting.

Material and Methods. We prospectively evaluated patients with moderate-severe PsA, who were treated with Secukinumab in the period January 2016 - May 2018. Clinimetric scores were assessed, comorbidities and concomitant medications were registered and biochemical values (ESR, CRP) were measured at baseline and every 6 months (T0, T6, T12). Fulfilment of Minimal Disease Activity criteria (MDA) was assessed. Differences between variables at various time points were analysed with generalized linear models (P <0.05 as significant).

Results. 45 patients (45.5% men; age 48.4±11.8 years) treated with secukinumab were evaluated; their baseline charachteristics are outlined in Table I. Among these, 34 patients reached a 6-months follow up and 11 a 1-year follow up; 7 patients stopped treatment (4 because of inefficacy, 2 for allergic reaction and 1 for intolerance). In treated patients, we observed over time (T0,T6,T12) a significant reduction of tender (7.5±6.8, 2.6±3.6, 3.6±5.1; p=0.001) and swollen joints (3.1±2.9, 0.7±2.0, 0.7±1.6 p<0.0001), VASpain (7.2±1.3, 3.7±2.5, 3.6±2.8; p<0.0001), VAS general health (5.5±2.1, 3.4±2.2, 3.8±1.9 p<0.0001), Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA, 24.0±9.6, 11.2±8.6, 12.4±10.0; p<0.0001), Erythrocite Sedimentation Rate (ESR 21.7±17.3, 10.8±13.8, 14.3±14.0; p=0.02). Furthermore, C-reactive protein (CRP 5.9±7.2, 7.4±10.4, 3.5±2.6; p=0.71) and HAQ (1.2±0.6, 0.4±0.7, 0.7±0.9; p=0.08) decreased, though not significantly. In patients with axial involvement, BASDAI (6.4±2.1, 2.2±2.2, 4.3±2.3, p<0.0001) and ASDAS (3.4±1.0, 2.7±1.5, 2.3±1.1, p=0.002) fell significantly. From T0 to T12, the percentage of patients fulfilling MDA significantly increased from T0 to T6 (6.1% vs 35.5%), and mantained at T12 (33.3%) (p=0.001), though some patients' follow up is still ongoing. Only 5 episodes of infection, none requiring hospitalization, and no serious adverse events were registered.

Conclusions. Secukinumab offers a therapeutic benefit in PsA patiens both as first line and in TNF-i failure providing good clinical response both at peripheral and axial joint level.

Keywords: *Il-17, Real-life, Effectiveness.*

Table I - Baseline characteristic of patients treated with secukinumab in the period January 2016-May 2018 (n=46).

Male sex (N/%)	20/45.4
Age (years, mean± SD)	48.4±11.8
Disease Duration (years)	14.8±10.8
Psoriasis (N/%)	39/46.6
Onicopathy (N/%)	33/73.4
Dactilitis (N/%)	6/13.3
IBD (N/%)	2/4.4
Erosions (N/%)	13/28.8
BMI (mean± SD)	26.8 ±4.9
Mean treatment duration (months, mean± SD)	8.7±4.5
1st line (N/%)	13/28.8
2nd line (N/%)	9/20.0
3rd line (N/%)	11/24.4
4th line (N/%)	6/13.3
5th line or more (N/%)	6/13.3
Concomitant csDMARDs (N/%)	17/37.7

Legend: SD standard deviation; BMI body mass index; IBD inflammatory bowel disease, csDMARDs conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs

INDEX

22 novembre 2018

P18 - P35 SESSIONE POSTER 2

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (2)

Moderatori:
M. Limonta (Bergamo)*, M. Piga* (Cagliari)

INDEX

USTEKINUMAB AND TNF INHIBITORS IMPROVE JOINT INFLAMMATION IN PSORIATIC ARTHRITIS SIMILARLY: FIRST FOLLOW-UP DATA FROM A ROUTINE CARE STUDY IN 8 EUROPEAN COUNTRIES (PSABIO)

P18

J. Smolen[1], P. Bergmans[2], I. Bondarev[3], K. De Vlam[4], E. Gremese[5], B. Joven-Ibáñez[6], T. Korotaeva[7], M. Nurmohamed[8], P. Sfikakis[9], S. Siebert[10], P. Smirnov[11], E. Theander[12], V. D'abrosca[13], L. Gossec[14]

[1]Vienna Medical University, Vienna, Austria; [2]Janssen-Cilag B.V., Breda, The Netherlands; [3]Kemerovo Regional Clinical Hospital, Ministry of Health of Russia, Kemerovo, Russia; [4]University Hospitals Leuven, Belgium; [5]IRCCS-Fondazione Policlinico Gemelli-Catholic University of Sacred Heart, Rome; [6]University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; [7]V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; [8]Amsterdam Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, The Netherlands; [9]University of Athens Medical School, Athens, Greece; [10]University of Glasgow, Scotland, United Kingdom; [11]Janssen-Cilag B.V., Moscow, Russia; [12]Janssen-Cilag B.V., Solna, Sweden; [13]Università della Campania 'Luigi Vanvitelli', Naples; [14]Sorbonne Université, Paris, France

Purpose of work. The purpose of PsABio (ClinicalTrials.gov Id: NCT02627768) is to evaluate the efficacy, tolerability and persistence of TNF inhibitors (TNFi) and ustekinumab (UST) for patients with psoriatic arthritis (PsA) starting 1st, 2nd or 3rd line biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) in real-world routine care. Here we present the first interim follow-up data on joint-related outcomes.

Materials and Methods. Of 278 UST- and 285 TNFi-treated patients consecutively enrolled between Dec 2015 and Aug 2017, 152 and 151, respectively, had data available at 6 months for their initial line of treatment. Joint-related out-

Table I - Baseline and follow-up data for joint-related outcomes for patients having reached 6 months on their initial bDMARD. Values are mean (SD) or mean (95% CI) if not otherwise indicated, na, not applicabile.

	Baseline UST (n=152)	Change UST 6 months	Baseline TNFi (n=151)	Change TNFi 6 months
Age, yrs	49.9 (12.2)	na	48.8 (12.6)	na
Disease duration since diagnosis, yrs	7.7 (7.6)	na	6.7 (7.4)	na
Sex (male), %	47.8	na	51.2	na
Smoking, %, ever current never	47.1 25.1 52.9	na	47.4 26.1 52.2	na
Weight (kg)	82.3 (16.9)	-0.6 (-1.2, 0.1)	80.4 (15.2)	0.7 (0.2, 1.2)
BMI (kg/m^2)	28.2 (5.5)	-0.2 (-0.4, 0.03)	27.9 (5.0)	0.2 (0.1, 0.4)
DAS28	4.3 (1.2)	-1.3 (-1.6, -1.0)	4.3 (1.2)	-1.3 (-1.6, -1.1)
1st line	(n=61) 4.1 (1.1)	-1.0 (-1.3, -0.6)	(n=97) 4.1 (1.3)	-1.3 (-1.6, -1.1)
≥2nd line	(n=91) 4.5 (1.3)	-1.5 (-1.9, -1.1)	(n=54) 4.6 (1.2)	-1.4 (-1.7, -1.0)
CDAI	22.8 (12.2)	-10.9 (-13.1, -8.6)	21.8 (12.2)	-10.8 (-12.6, -9.0)
1st line	(n=48) 21.6 (11.3)	-10.2 (-13.2, -7.1)	(n=76) 20.4 (11.7)	-10.0 (-12.2, -7.9)
≥2nd line	(n=73) 23.6 (12.7)	-11.3 (-14.4, -8.2)	(n=40) 24.4 (12.9)	-12.2 (-15.4, -9.1)
DAPSA	34.7 (21.2)	-18.4 (-22.2, -14.5)	35.4 (19.1)	-19.5 (-22.5, -16.5)
1st line	(n=32) 32.2 (15.3)	-16.2 (-21.3, -11.1)	(n=56) 32.7 (18.2)	-17.8 (-21.6, -13.9)
≥2nd line	(n=50) 36.2 (24.3)	-19.7 (-25.3, -14.2)	(n=33) 40.0 (20.1)	-22.5 (-27.3, -17.7)
cDAPSA	31.6 (19.9)	-15.6 (-18.6, -12.5)	32.2 (19.1)	-16.9 (-19.4, -14.4)
Swollen Joint Count (28)	3.9 (5.1)	-2.7 (-3.4, -1.9)	4.0 (4.5)	-2.5 (-3.1, -1.9)
Swollen Joint Count (66)	6.4 (8.4)	-4.3 (-5.4, -3.2)	7.0 (7.1)	-4.5 (-5.4, -3.6)
Tender Joint Count (28)	7.5 (6.8)	-3.6 (-4.8, -2.4)	6.3 (6.1)	-3.1 (-4.0, -2.3)
Tender Joint Count (68)	13.0 (12.7)	-6.4 (-8.4, -4.4)	12.8 (10.9)	-6.7 (-8.1, -5.3)
Patient pain VAS	58.9 (25.1)	-21.2 (-26.0, -16.4)	61.5 (23.7)	-27.8 (-32.3, -23.3)
Patient global VAS	60.5 (23.2)	-23.1 (-27.7, -18.4)	60.2 (23.7)	-27.8 (-32.3, -23.2)
Physician global VAS	55.3 (18.4)	-25.1 (-29.0, -21.2)	55.0 (20.5)	-25.1 (-28.5, -21.7)
CRP (mg/dl) median (IQR)	0.7 (0.3, 1.3)	-0.2 (-0.6, 0.0)	0.7 (0.3, 1.9)	-0.4 (-1.2, -0.04)
BASDAI[a]	5.8 (2.2)	-1.9 (-2.4, -1.5)	5.7 (2.1)	-2.1 (-2.5, -1.7)
ASDAS[b]	3.2 (1.1)	-1.0 (-1.2, -0.7)	3.4 (1.0)	-1.3 (-1.5, -1.1)

[a]Among all patients with available data at baseline and month 6 (UST, n=128; TNFi, n=114).

[b]Among all patients with available data at baseline and month 6 (UST, n=82; TNFi, n=87).

INDEX

comes, as observed data, were compared between baseline and 6 months within the treatment cohorts.

Results. Among all enrolled patients, 7.6% of UST- and 10.2% of TNFi-treated patients stopped or switched to another bDMARD before the 6-month timepoint. For those with 6-month data for their initial bDMARD, UST was used as the first-line bDMARD in 40.1%, as 2nd in 35.5%, and as 3rd in 24.3% of patients; these numbers were 64.2%, 28.5%, and 7.3%, respectively, for TNFi. DAS28 scores improved significantly at 6 months from mean baseline values of 4.3 (SD 1.2) and 4.3 (SD 1.2) for UST and TNFi, respectively, by means of -1.3 (95% CI: -1.6, -1.0) and -1.3 (95% CI: -1.6, -1.1). Significant improvements were seen in both cohorts across all treatment lines (Table) and subtypes of PsA (data not shown). Minimal disease activity (MDA) was achieved at 6 months for 28.8% of UST- and 29.7% of TNFi-treated patients. CDAI results similarly and significantly improved. For the DAPSA, equally, statistically significant improvements were seen: mean -18.4 (95% CI: -22.2, -14.5) and -19.5 (95% CI: -22.5, -16.5) for UST and TNFi, respectively, with 12.2% and 15.7% reaching DAPSA remission and 37.8% and 37.1% reaching low disease activity. cDAPSA showed similar improvement. For details on components of the DAS28 and of the DAPSA, see table. Axial joint involvement was significantly improved with reductions in BASDAI and ASDAS.

Conclusions. Both UST- and TNFi-treated patients showed statistically significant and considerable improvements in joint-related measures after 6 months in a real-world setting, irrespective of whether first or further line of treatment.

Acknowledgements: This study was sponsored by Janssen.

Keywords: *Psoriatic arthritis, TNF inhibitors, Ustekinumab*

INDEX

USTEKINUMAB NELLA REAL LIFE: PROFILI DI EFFICACIA E SICUREZZA IN UN GRUPPO DI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA PSORIASICA

P19

F. Bozzao, P. Tomietto, K. Giraldi, S. Bettio, F. Fischetti, R. Carretta
Medicina Clinica, Azienda Sanitaria Universitaria Integrata, Trieste

Scopo del lavoro. Valutare il profilo di efficacia e di sicurezza di Ustekinumab in un gruppo di pazienti affetti da malattia psoriasica, nella real life.
Materiali e Metodi. Sono stati selezionati 15 pazienti (pz) consecutivi (età media 68aa) affetti da malattia psoriasica, posti in terapia con Ustekinumab (T0) dopo fallimento di DMARDs sintetici o inadeguata risposta, controindicazioni, effetti avversi ad almeno 1 anti-TNF. Al T0 è stato valutato il pattern di interessamento articolare ed extra-articolare, la tipologia di comorbidità e i criteri di scelta del farmaco. Al T0 e all'ultimo follow-up (T1) sono stati valutati gli indici ASDAS, HAQ, MDA (Minimal Disease Activity), prevalenza e tipologia di eventi avversi. I pazienti selezionati sono stati sottoposti a follow-up per un periodo mediano di 19,5 mesi (8-48).
Risultati. In Tabella I sono state riassunte le caratteristiche dei 15 pz selezionati. Al T0 tutti i pazienti presentavano un'elevata attività di malattia, con un ASDAS mediano pari a 3,4 (2,8-4,9). Per quanto riguarda i criteri di scelta, in 4 pz (26,7%) Ustekinumab è stato introdotto in prima linea per controindicazioni agli anti-TNF (2 casi di neoplasie <5 anni, 1 di SCC NYHA III e 1 vasculite ad interessamento polmonare), in 4 pz per precedenti effetti avversi agli anti-TNF di tipo neurologico (Tab. I), nei restanti 7 (46.7%) per mancata risposta ad anti-TNF. Per quanto riguarda il pattern di malattia al T0, 5 pz (33,3%) presentavano un impegno oligoarticolare (di cui 4 con impegno assiale), mentre 10 (66,6%) un impegno poliarticolare (di cui 5 con impegno assiale). Il 40% dei pazienti presentava entesite e un PASI >10, mentre 2 pz presentavano uveite. Al T1, 11 pz su 15 (73,3%) avevano raggiunto la MDA, con ASDAS mediano di 1,4 (0,6-2,5). Nelle forme ad interessamento oligoarticolare la MDA è stata raggiunta nel 100% dei casi, mentre nelle forme ad interessamento poliarticolare nel 60% dei casi. Per quanto riguarda le manifestazioni extra-articolari, la MDA è stata raggiunta nel 100% dei pazienti con dattilite, onicopatia, uveite e nell'83% dei pazienti con entesite o con PASI >10 al T0 (Tab. I). La MDA è stata raggiunta in 5/8 (62,5%) dei pz aventi BMI >25 kg/m^2 (ns vs normopeso). Nel follow-up si sono verificati 4 eventi avversi in 3 pz (3 infezioni delle vie respiratorie, 1 candidosi intestinale), tali comunque da non richiedere in nessun caso la sospensione del farmaco, con una retention rate mediana di 15 mesi (8-48 mesi).
Conclusioni. Nella nostra esperienza, Ustekinumab si è rivelato efficace soprattutto nelle forme oligoarticolari e ad impegno extra-articolare, di tipo entesitico, dattilitico, uveitico e cutaneo esteso, come anche nei pazienti sovrappeso. Ustekinumab è risultato avere anche un buon profilo di sicurezza nei pazienti con multiple comorbidità e anziani.

Keywords: *Ustekinumab, Efficacia, Sicurezza.*

Tab.1 Caratteristiche cliniche e profili di efficacia	T0	Last follow-up Risposta clinica
Età	**68 aa**	
Femmine	11 (74.3%)	
BMI	25 (mediana)	
Terapie precedenti Naive Precedenti TNFi 'failure' -non riposta -sospensione per safety	 4 (27%) 11 (73%) - 7 -4 2 sd demielinizzanti 1 discromatopsia 1 epilessia	
MDA		11 (73.3%)
ASDAS (mediana) **ADAS remissione (n° pz)**	3,4 (2.8-4,9)	1,4 (0,6-2,5) 7 (46,7%)
Poliartrite (n° pz) **-con impegno assiale**	10 (66.7%) -5 (33.3%)	5 (50%) 3 (60%)
Oligoartrite(n° pz) **-con impegno assiale**	5 (33.3%) -4 (26.7%)	5 (100%) -4 (100%)
Dattilite (n° pz)	3 (20%)	3 (100%)
Entesite (n° pz)	6 (60%)	5 (83%)
PASI>10 (n° pz)	6 (60%)	5 (83%)
Onicopatia (n° pz)	4 (26,6%)	4 (100%)
Uveite (n° pz)	2 (13,3%)	2 (100%)

Tabella I

INDEX

PARATHYROID HORMONE IS A DETERMINANT OF SERUM DICKKOPF-1 LEVELS IN ANKYLOSING SPONDYLITIS

P20

G. Orsolini[1], G. Adami[1], M. Rossini[1], F. Ghellere[1], C. Caimmi[1], A. Fassio[1], L. Idolazzi[1], D. Gatti[1], O. Viapiana[1]
Università di Verona, Dipartimento di Medicina, Unità di Reumatologia, Verona

Aim/Objectives. Available studies reported contradictory results about serum levels Dickkopf-1 (DKK1), an inhibitor of Wnt signaling. in patients with ankylosing spondylitis (AS). In previous studies we observed in other conditions that parathyroid hormone (PTH) serum levels was an important determinant of DKK1 serum levels. The aim of the present study was to investigate it in patients with AS.
Methods. We recruited 71 patients diagnosed with AS. Levels of C-reactive protein (CRP), DKK1, PTH, 25OH-vitamin D and bone turnover markers (intact N-propeptide of type I collagen, P1NP, and C-terminal telopeptide of type I collagen, CTX) were measured and compared to healthy controls (HC). Dual X-ray absorptiometry at lumbar spine and proximal femoral site was used for bone mineral density (BMD) assessment and spine X-rays were also performed.
Results. PTH serum levels were found to be significantly higher in AS patients than in HC (33.8±14.11 vs 24.8±13 pg/ml, p=0.002), while mean DKK1 serum levels were lower than in HC (23.3±13.1 vs 29.8±15.9 pmol/l, p=0.009). A positive correlation between DKK1 and PTH (correlation coefficient +0.25, p=0.03) was observed; it remained significant in a multivariate analysis. In patients with longer disease duration DKK1 was also positively correlated with CTX (coefficient 0.42, p=0.01), and PTH was higher in those patients with low BMD (Z-score <=-1) at any site (p=0.04).
Conclusion. Also in AS PTH is an important determinant of DKK1 serum levels and should be evaluated in studies on DKK1. PTH might have a role in bone involvement in AS, also through the Wnt pathway.

Keywords: *Dickkopf-1, Parathyroid hormone, Ankylosing spondylitis.*

INDEX

LA PRESENZA DI SINTOMI DEPRESSIVI SI ASSOCIA AD UN AUMENTO DEL RISCHIO CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

P21

G. Natalello[1], E. De Lorenzis[1], D. Birra[1], G. Tanti[1], D. Bruno[1], L. Tullio[2], M.R. Magurano[2], B. Tolusso[1], G. Peluso[1], E. Gremese[1]
[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
[2]Servizio di Psicologia e Psicoterapia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, UCSC, Roma

Obiettivo dello studio. Gli eventi cardiovascolari sono la prima causa di morte in pazienti affetti da artrite psoriasica (PsA), le attuali strategie di prevenzione del rischio cardiovascolare in questi soggetti appaiono in parte inadeguate. La prevalenza di sintomi depressivi, anche in assenza di una sindrome depressiva conclamata, è maggiore in pazienti con PsA rispetto alla popolazione generale. L'obiettivo dello studio è valutare l'associazione tra fattori di rischio cardiovascolare e sintomi depressivi in questa categoria di pazienti.
Materiali e Metodi. Pazienti consecutivi affetti da PsA secondo criteri CASPAR, senza precedenti depressivi o cardiovascolari maggiori, sono stati caratterizzati per fenotipo e attività di malattia (DAPSA), comorbilità, terapia, indici antropometrici, pressione arteriosa, assetto metabolico, abitudine al fumo, attività fisica e familiarità per eventi cardiovascolari. La presenza di sintomi depressivi significativi è stata definita tramite Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) per punteggi >=8. Il rischio di eventi cardiovascolari a 10 anni è stato predetto attraverso il Framingham Risk Score (FRS) e l'Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) score.
Risultati. Sono stati arruolati 100 pazienti con PsA (maschi 47.1%, età media 55.1±12.1 anni, durata di malattia 8.9±10.3 anni) di cui il 16.6% in remissione, il 51.6% in low disease activity, il 23.1% in moderate disease activity e il 8.8% in high disease activity secondo lo score DAPSA. Il 44.1% presentava sintomatologia depressiva. Pazienti con e senza sintomi depressivi erano paragonabili per età, sesso, durata e caratteristiche di malattia, familiarità per eventi cardiovascolari, attività fisica, classe DAPSA di attività di malattia e terapia immunosoppressiva. La presenza di tali sintomi si associava a storia di fumo attivo o pregresso (65.9 vs 40.4%; p=0.015) con un'esposizione complessiva maggiore (15.1±22.3 vs 6.23±14.8 pack-year; p=0.005), obesità (34.1 vs 15.4%; p=0.035) con valori maggiori di BMI (28.0±5.2 vs 26.0±3.7 kg/m^2; p=0.041), circonferenza vita (0.98±0.11 vs 0.89±0.11 metri; p=0.006) e rapporto vita-fianchi (0.94±0.56 vs 0.88±0.11; p=0.017), ipertensione arteriosa (57.9 vs 36.5%; p=0.045), diabete (25.0 vs 5.7%; p=0.008), ipertrigliceridemia (31.0 vs 10.3%; p=0.031), aumentato indice aterogenico (75.9 vs 51.4%; p=0.020) e sindrome metabolica (62.1 vs 36.4%, p=0.043). In presenza di sintomi depressivi, il rischio predetto di eventi cardiovascolari maggiori risultava superiore secondo il FRS (17.0±10.8 vs 10.1±6.0%; p=0.010) e l'ASCVD score (11.9±9.4 vs 7.0±7.3%; p=0.014).
Conclusioni. La presenza di sintomi depressivi è associata ad una maggiore incidenza di fattori di rischio cardiovascolare modificabili e un maggiore rischio predetto di eventi cardiovascolari nei pazienti con PsA, così come nella popolazione generale. La ricerca sistematica di sintomi depressivi potrebbe contribuire alla corretta valutazione del rischio cardiovascolare, la loro correzione promuovere efficaci strategie di prevenzione nei pazienti con PsA, già gravati da un aumentato rischio cardiovascolare.

Keywords: *Depressione, Rischio cardiovascolare, Prevenzione.*

INDEX

SECUKINUMAB NELL'ARTRITE PSORIASICA: DATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO MULTICENTRICO SU EFFICACIA E SICUREZZA NELLA REAL-LIFE

P22

F. Martinis[1], A. Carletto[1], E.G. Favalli[2], I. Montanari[1], C. Caimmi[1], E. Fracassi[1], A. Becciolini[2], M. Biggioggero[2], M. Rossini[1], A. Semeraro[3]

[1]O.U.C. Reumatologia, A.O.U.I. Verona; [2]ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; [3]Presidio Ospedaliero Valle d'Itria, Martina Franca, Taranto

Background. Secukinumab è un anticorpo monoclonale inibitore dell'interleuchina 17A approvato per il trattamento dell'artropatia psoriasica e della spondilite anchilosante. La sua efficacia clinica è stata provata attraverso trials di fase III in cui tuttavia i criteri di inclusione ed esclusione hanno permesso di selezionare una popolazione omogenea, riducendo i possibili fattori confondenti (comorbidità, patologia avanzata, aderenza alle indicazioni e persistenza in terapia, ecc.) che il clinico si trova invece ad affrontare quotidianamente.

Scopo del lavoro. Lo scopo di questo studio multicentrico è quello di valutare retrospettivamente nella real-life l'efficacia e la sicurezza di Secukinumab in pazienti affetti da artrite psoriasica.

Materiali e Metodi. I pazienti, sia naive sia failure a precedenti terapie con bDMARDS, hanno ricevuto terapia di induzione eon Secukinumab 150 o 300 mg alle settimane 0, 1, 2, 3 e 4 e quindi terapia di mantenimento con somministrazioni mensili da 150 o 300 mg. A 0, 6 e 12 mesi è stata valutata l'attività di malattia mediante DAPSA, BASDAI e VAS dolore e sono stati registrati eventuali effetti collaterali. L'85% dei pazienti ha completato il follow-up a 12 mesi.

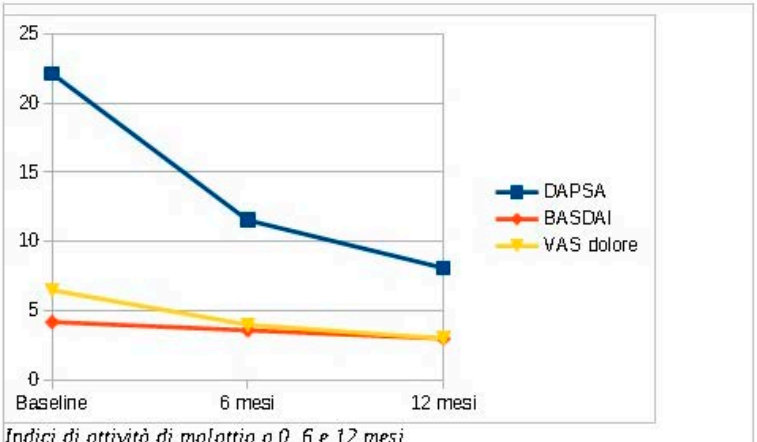
Risultati. Sono stati arruolati consecutivamente 112 pazienti (34% maschi, 66% femmine), le cui caratteristiche epidemiologiche sono illustrate nella tabella in basso. Al basale, il DAPSA mediano era di 22,14 (11,43 IQR), a 6 mesi di 11,55 (10 IQR) ed a 12 mesi di 8,1 (6 IQR, p<0,01). Si è parallelamente assistito ad una riduzione della VAS dolore mediana da 6,5 al basale (2,5 IQR) a 4 (2,5 IQR) e 3 (2,5 IQR), rispettivamente a 6 e 12 mesi. Anche il BASDAI mediano ha dimostrato un trend in calo da 4,2 (7,3 IQR) al basale a 3,6 (1,2 IQR) a 6 mesi ed a 3 (1 IQR) a 12 mesi. Secukinumab si è rivelato efficace anche in pazienti precedentemente trattati con farmaci anti-IL12/23, esclusi negli studi registrativi.

13 pazienti (11,6 %) hanno sospeso la terapia per inefficacia, un paziente (0,9%) è uscito dallo studio dopo una reazione allergica. Una sola paziente ha riportato un effetto avverso atteso (infezione da Candida).

Conclusioni. I dati real-life confermano l'efficacia clinica di Secukinumab in pazienti affetti da artrite psoriasica, sia naive sia failure a precedenti terapie con bDMARDS, con un profilo di sicurezza sovrapponibile ai dati provenienti dai trials clinici reperibili in letteratura.

Keywords: *Secukinumab, Artrite psoriasica, Efficacia e sicurezza.*

Dati Epidemiologici della popolazione	
Età media (anni)	54,32 ± 9,7
Durata di malattia (anni)	12,65 ± 8,1
Poliartrite simmetrica	61%
Oligoartrite asimmetrica	25%
Spondiloartrite	9,2%
Artrite distale	4%
Artrite mutilante	0,8%
Naive a bDMARDS	28%
Anti-TNFα	87%
Anti-IL12/23	20%



Indici di attività di malattia a 0, 6 e 12 mesi

INDEX

USTEKINUMAB: EFFICACIA E TOLLERABILITÀ NEL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE PSORIASICA DOPO 18 MESI DI TRATTAMENTO

P23

L. Maresca[1], F. Danzo[1], R. Ferrara[1], F. Masini[1], K. Gjeloshi[1], C. Romano[1], L.E. Adinolfi[1], G. Cuomo[1]
Università della Campania, Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia e la tollerabilità dell'Ustekinumab in una casistica di pazienti con artrite psoriasica seguiti ambulatorialmente in un singolo centro.
Ustekinumab (Anti-IL12-23) si è dimostrato essere efficace e ben tollerato in studi clinici randomizzati e controllati sull'artrite psoriasica (AP) sottolineando l'efficacia del farmaco su tutte le manifestazioni della malattia: lesioni cutanee, artrite, entesite, dattilite (1). Inoltre recentemente sono stati pubblicati i dati del registro sloveno sulla drug survival degli anti TNF e dell'ustekinumab, ed è risultata essere più lunga per l'ustekinumab rispetto agli antiTNF (2).
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati prospetticamente dal dicembre 2016 a maggio 2018 i pazienti che afferivano al nostro ambulatorio che iniziavano terapia con ustekinumab. I pazienti sono stati valutati al tempo 0 e poi ogni 6 mesi. Sono stati valutati come indici di attività di malattia e di risposta al trattamento il Disease Activity Psoriasic Arthritis (DAPSA); il Leeds Enthesis Index (LEI), le dattiliti (si/no) e come Patient Report Outcome (PROs): VAS dolore, VAS paziente, VAS medico, BASDAI, HAQ. Sono stati rilevati gli eventi avversi relativi alla tollerabilità del farmaco ad ogni visita.
Risultati. 32 pazienti (26 donne, età mediana 45, range 22-70; durata di malattia 6-60 mesi) afferenti all'ambulatorio sono stati arruolati nello studio. Dei 32 pazienti 18 (56%) erano trattati in prima linea, 8 (25%) in seconda linea e 6 (19%) in terza linea. I pazienti presentavano al basale: poliartrite 53%; mono/oligoartrite 22%; sacro-ileite e spondilo-artrite 15.6%; poli-entesite 12,5%; 25 (78%) pazienti presentava psoriasi cutanea. Al basale gli indici di attività rilevati erano DAPSA (0-164): 21±3.4; LEI (0-6): 1.4±1.2; BASDAI (0-10): 4.2±2.2; dattilite (0-20): 12; e i seguenti valori dei PROs: HAQ (0-8): 1.375±0.8; VAS dolore (0-10): 6.5±3.3; VAS paziente (0-10): 6.6±4.3; VAS medico (0-10): 4.8±2.5. In tabella sono riportati i valori a 6 mesi (32 pazienti); 12 mesi (20 pazienti); 18 mesi (6 pazienti). Nessun paziente è stato perso durante il periodo di trattamento. Sono stai riportati i seguenti eventi avversi, nessuno serio: 2 reazioni nel sito di iniezione, 3 pazienti con infezione vie urinarie.
Il 50% dei pazienti assumeva farmaci concomitanti (methotrexate e/o salazopirina).
Conclusioni. Ustekinimab ha mostrato un alto profilo di efficacia e tollerabilità ed inoltre come riportato nel registro Sloveno anche una persistenza duratura nel tempo.

Bibliografia
1. McInnes IB, et al. Lancet. 2013.
2. Lunder T, et al. Biologicals. 2018.

Keywords: *Ustekinumab, Efficacia, Tollerabilità.*

	Tempo 0 (32)	Tempo 6 (32/32)	Tempo 12 (10/10)	Tempo 18 (6/6)	p
DAPSA	21±3.4	16.1±1.2	12.5±4.3	11.5±1.5	0.002
LEI	1.4±1.2	0.9±2.2	0.8±2.1	0.5±0.9	0.003
BASDAI	4.2±2.2	3.7±3.4	2.9±2.5	2.2±1.9	0.001
DATTILITE	12	6	3	0	<0.0001
HAQ	1.375±0.8	0.875±1.0	0.625±0.25	0.625±2.5	0.004
VAS DOLORE	6.5±3.3	4.1±2.2	3.5±2.3	2.2±1.9	0.001
VAS PAZIENTE	6.6±4.3	4.9±2	2.9±3.1	2.0±1.9	0.0001
VAS MEDICO	4.8±2.5	3.5±4.6	3.0±2.2	1.5±1.0	0.007

INDEX

CARATTERISTICHE ULTRASONOGRAFICHE DELLE DATTILITI SINTOMATICHE: RISULTATI DA UNO STUDIO OSSERVAZIONALE SU 46 CASI

P25

N. Girolimetto[1], L. Costa[1], F. Caso[1], P. Bottiglieri[1], V. Bascherini[1], N. Scotti[1], V. Sabbatino[1], M. Tasso[1], O. Addimanda[2,3], L. Mancarella[2], A. Del Puente[1], R. Peluso[1], R. Meliconi[2,3], R. Scarpa[1]

[1]Rheumatology Research Unit, University Federico II, Naples; [2]Medicine & Rheumatology Unit, Rizzoli Orthopaedic Institute, Bologna; [3]Department of Biomedical & Neuromotor Sciences, University of Bologna

Scopo del lavoro. La dattilite è un segno distintivo dell'artrite psoriasica (APs) e può manifestarsi come una forma acuta (dolore riferito dal paziente, tender all'esame obiettivo) ed una forma cronica (asintomatica, non tender).
In molti studi, le dita non sono state classificate come tender o non tender e pertanto la variante cronica rimane scarsamente studiata. Inoltre vi è una mancanza di dati in letteratura per quanto riguarda la storia naturale delle caratteristiche US nella dattilite.
Obiettivi. Esplorare il possibile legame tra caratteristiche ultrasonografiche (US), dolore, tenderness e durata delle dattiliti.
Materiali e Metodi. Sono state incluse nello studio 46 dattiliti provenienti da 36 pazienti (15 D, età media di 47,1±13,1 anni) affetti da APs (classificata secondo i criteri CASPAR) con dattilite di uno o più dita della mano.
La diagnosi di dattilite era clinica, confermata tramite dattilometro. La durata della dattilite è stata definita sulla base del racconto anamnestico di dolore e diffusa tumefazione del dito.
Criteri di inclusione: età >18 anni, dattilite della mano presente da più di un mese.
Criteri di esclusione: recente trauma alla mano, impegno in lavori manuali usuranti, pregressa terapia con bDMARDs o tsDMARDs, pregressa infiltrazione con CCS.
La valutazione US (Esaote MyLab70XVG, sonda lineare 6-18 Mhz) è stata eseguita da un singolo Reumatologo (diploma SIUMB) indagando, in accordo con le linee guida OMERACT, le seguenti lesioni US: tenosinovite dei flessori, Power Doppler (PD) peritendineo, ispessimento/edema sottocutaneo, paratenonite degli estensori, sinovite (discriminando tra versamento sinoviale, ipertrofia sinoviale e PD).
Risultati. Sono risultate evidenti: un'associazione positiva tra dolore/tenderness e tenosinovite dei flessori (k>0,6), PD peritendineo ed ispessimento/edema sottocutaneo (k>0,8); un'associazione negativa tra dolore e versamento sinoviale (k=-0,64) e ipertrofia sinoviale (k=-0,536); un'associazione negativa tra tenderness e versamento sinoviale (k=-0,562).
Dolore e tenderness erano presenti in più del 97% dei casi con una durata della dattilite <12 mesi (100% vs 19%, p<0,001 e 97% vs 25%, p<0,001). PD peri-tendineo e ispessimento/edema sottocutaneo erano presenti in più del 93% dei casi con una durata della dattilite <12 mesi (100% vs 19%, p<0,001 e 93% vs 56%, p<0,001). Al contrario, la sinovite era più frequentemente presente in pazienti con una durata della dattilite >12 mesi (81% vs 0, p<0,001).
Le caratteristiche US non sembrano essere significativamente modificate dal precedente trattamento con csDMARD.
Conclusioni. Il nostro studio dimostra per la prima volta che la forma sintomatica di dattilite è associata alla presenza di PDS peri-tendineo, ispessimento/edema sottocutaneo e minor durata di dattilite. La forma cronica appare invece caratterizzata da versamento e ipertrofia sinoviale.
Questi dati suggeriscono un legame microanatomico tra la durata della dattilite, i sintomi e la terapia ma sono necessari studi longitudinali.

Keywords: *Dattiliti, Ecografia muscolo-scheletrica, Imaging nelle spondiloartriti.*

INDEX

POLIARTRITE CRONICA SIERONEGATIVA: MORBO DI WHIPPLE NELLA DIAGNOSTICA DIFFERENZIALE, ANCHE CON NEGATIVITÀ DEI GRANULI PAS ALLA BIOPSIA DUODENALE

P26

I. Giovannini, M. Bond, S. Zandonella Callegher, E. Cavallaro, L. Quartuccio, G. De Marchi, S. De Vita
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Maschio caucasico, 48 anni con calo ponderale (6 kg in 2 mesi), febbre e diarrea.
Diagnosi di spondiloartrite sieronegativa (2010: rigidità mattutina, artralgie a polsi, metacarpi, lombalgia infiammatoria, PCR aumentata; familiarità per psoriasi, HLA-B38).
Veniva trattato con cDMARD e bDMARD: methotrexate, idrossiclorochina, etanercept e tocilizumab. Quest'ultimo permetteva la risoluzione di artrite e flogosi con benessere per 2 anni.
In maggio 2017 riprendevano febbre con flogosi, diarrea, calo ponderale. Obiettivamente non artrite ma lesioni cutanee compatibili con vasculite cutanea o psoriasi. Laboratorio: PCR 72 mg/L; negativi FR, ACPA, ANA, ANCA.
In ricovero compariva diarrea sanguinolenta con calo emoglobinico. Eseguiva colonscopia ed arteriografia, senza localizzare il sito di sanguinamento. Quindi, la scintigrafia con emazie marcate e la PET riscontravano uptake diffuso al piccolo intestino. Si escludevano cause infettive: emocolture, widal-wright, CMV, HBV, HCV, H. Pylorii, TBC, rotavirus, adenovirus, norovirus, yersinia, shigella, campylobacter, clostridium. Sospettando vasculite intestinale o IBD (relata all'artropatia psoriasica), si somministravano boli di steroide con risoluzione di diarrea e febbre.
Posto in nutrizione parenterale, si indagava per sindromi da malassorbimento tramite gastroscopia. All'esame istologico: macrofagi con granuli PAS positivi (lipodistrofia intestinale) e Tropheryma Whipplei veniva individuato mediante PCR. Si avviava terapia con ceftriaxone seguita da cotrimossazolo, con beneficio completo senza ricadute a 6 mesi.
Maschio caucasico, 55 anni, noto per artrite reumatoide (2012: artrite simmetrica, flogosi, non febbre). Trattato con cDMARD (methotrexate, idrossiclorochina) e bDMARD (certolizumab, etanercept, tocilizumab, abatacept, adalimumab).
A settembre 2017 compariva prima piressia (39°C) non responsiva a colchicina, poi artrite periferica. Sotto anakinra, peggiorava la febbre, l'artrite, le linfoadenomegalie laterocervicali e il rash pretoracico con PCR 213 mg/L.
Si escludeva eziologia infettiva, malattia auto-infiammatoria (genetica negativa, risposta assente a colchicina ed anakinra), malattia di Whipple (gastroscopia negativa per granuli PAS) e si interpretava il quadro come morbo di Still (artrite, febbre, polisierosite, flogosi, linfoadenomegalie). Veniva trattato con steroide con beneficio clinico-bioumorale e si avviava infliximab, che tuttavia non impediva la ricomparsa di picchi febbrili (PCR 68 mg/L).
Nonostante la PAS-negatività alle biopsie duodenali, si avviava ceftriaxone (con rapido miglioramento clinico-laboratoristico, PCR <5 mg/L) e si ricercava T. Whipple-PCR, che risultava positiva su saliva, feci e campione istologico, per cui si passava a doxiciclina, con benessere al mese +3.
Conclusioni. T. Whipplei, batterio gram-positivo ubiquitario, raramente determina una malattia sistemica, ma è da considerarsi nella diagnosi differenziale delle oligo/poliartriti sieronegative, quando coesistono caratteristiche cliniche atipiche e una malattia resistente a molteplici trattamenti. La Whipple-PCR va effettuata anche su biopsie intestinali che possono risultare negative alla colorazione PAS.

Keywords: *Tropheryma Whipplei, Artrite sieronegativa, Granuli PAS.*

INDEX

FATTORI DI RISCHIO E COMORBIDITÀ NELL'ARTRITE PSORIASICA PRECOCE P27

C. Giannitti, S. Manganelli, F. Bellisai, L. Cantarini, B. Frediani, M. Galeazzi
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Policlinico Le Scotte, Siena

I pazienti con artrite psoriasica (ARPS), oltre a patologie non reumatiche (psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD), uveite), possono presentare anche comorbidità, spesso non riconosciute o non trattate, nonostante il loro significativo carico clinico ed economico, con un importante impatto sulla prognosi e sull'esito della malattia stessa e sullo stato di salute in generale. Scopo del lavoro: migliorare il riconoscimento e la gestione delle comorbidità nei pazienti con ARPS precoce.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato 42 pazienti (24 F, 18 M, età media 54,14±11,6 anni, durata media di malattia 19±9,3 mesi), raccogliendo dati demografici e quelli relativi alla malattia (età, sesso, BMI, DAS28/BASDAI, HAQ, terapia farmacologica pregressa e attuale), comorbidità cardiovascolari e loro fattori di rischio (ipertensione arteriosa, dislipidemia, diabete, fumo), neoplastiche, infettive (HBV, HCV, TBC), ossee (osteoporosi), gastrointestinali (ulcera, diverticolite) e psichiatriche (stato ansioso-depressivo). I pazienti sono stati visitati ogni 3 mesi.

Risultati. Al basale 12 pazienti (29%) presentavano un interessamento assiale e 30 (71%) periferico. BMI=26,5±4,3; DAS28=4,68±0,8; BASDAI=5,76±1,22; HAQ=1,38±0,6; 25 pazienti avevano già assunto MTX, 5 sulfasalazina, 3 CSA e 13 solo analgesici/ FANS; 33 pazienti su 42 (78%) avevano psoriasi, 3 (7%) IBD. 16 su 42 pazienti (38%) avevano una comorbidità: 8 (19%) artrosi, 7 (17%) tireopatie, 4 (9,5**%**) s. del tunnel carpale e osteoporosi, 3 (7%) reflusso gastroesofageo, 2 ciascuno (4,8%) ulcera gastroduodenale, s. di Sjögren e diverticolosi. La comorbidità più frequente risulta l'ipercolesterolemia in 15 pazienti (35,7%), fibromialgia o ansia/depressione in 12 (28,6%), ipertensione arteriosa in 10 (23,8%), diabete in 3(7%). Alla fine del follow-up (7,35±4,2 mesi, range 18,3-1,5): DAS28=2,65±1,6; BASDAI=2,66±2,14; HAQ=0,68±0,6. La misurazione sistematica dei segni vitali, la valutazione dei fattori di rischio e degli esami di laboratorio ha permesso l'identificazione di comorbidità altrimenti non riconosciute (iperglicemia, iperlipidemia, ipertensione arteriosa).

Conclusioni. Le comorbidità più frequentemente riscontrate nei nostri pazienti sono in linea con quelle della letteratura, dove in realtà esistono raccomandazioni per il loro precoce riconoscimento e trattamento, ma la loro gestione nella pratica clinica quotidiana è ancora lontana dall'ottimale. I nostri risultati dovrebbero spingere quindi i reumatologi a cercare le comorbidità già in fase precoce per trattare quindi eventuali fattori di rischio modificabili. Il nostro studio conferma la prevalenza relativamente alta di comorbidità nei pazienti con ARPS precoce e suggerisce anche al reumatologo di fare una loro valutazione periodica. Lo sviluppo di programmi standardizzati per riconoscere, gestire e prevenire le comorbidità nella pratica clinica, il lavorare insieme ai medici di famiglia e agli altri specialisti, potrebbe facilitare enormemente l'identificazione e quindi gli interventi per ridurre la prevalenza delle comorbidità nei pazienti con ARPS precoce e quindi la loro disabilità.

Keywords: *Comorbidità, Fattori di rischio, Artrite psoriasica precoce.*

INDEX

REAZIONE CUTANEA AL SECUKINUMAB IN UN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE PSORIASICA E SCLEROSI MULTIPLA

P28

S. Gentileschi[1], F. Bellisai[1], C. Miracco[2], B. Frediani[1], M. Galeazzi[1], L. Cantarini[1]
[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi di Siena;
[2]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Sezione di Anatomia Patologica, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Descrivere una reazione avversa cutanea in un paziente affetto da artrite psoriasica (ArPs) e sclerosi multipla al farmaco inibitore dell'interleuchina (IL)-17 secukinumab (SCK).
Materiali e metodi: abbiamo raccolto retrospettivamente le informazioni cliniche e terapeutiche di una paziente affetta da artrite psoriasica e sclerosi multipla che sviluppava una reazione avversa cutanea inseguito al trattamento con un inibitore dell'IL-17.
Discussione. Descriviamo il caso di una paziente di 52 anni affetta da sclerosi multipla dal 2002, a cui veniva fatta, nel febbraio 2015, una diagnosi di ArPs dopo l'insorgenza di psoriasi associata a oligo-entesoartrite. Gli esami bioumorali attestavano la negatività del fattore reumatoide unitamente ad un rialzo degli indici di flogosi ed un pannello autoanticorpale completamente negativo. Nei due anni seguenti la diagnosi, la paziente veniva trattata, con scarso beneficio, con steroidi, metotressato e l'inibitore dell'IL 12/23 ustekinumab. Dal momento che ad oggi, l'utilizzo dei farmaci inibitori del TNFα in pazienti affetti da malattie demielinizzanti è sconsigliato, si procedeva con la somministrazione, secondo schema, di SCK 300 mg/mese previa induzione. Al termine dei primi due mesi di trattamento sia l'artrite che la psoriasi mostravano un considerevole miglioramento, ai limiti della remissione clinica. Dopo la sesta somministrazione del farmaco, la paziente sviluppava delle lesioni eritematose e pruriginose sulla parte posteriore delle gambe, associate a dolore addominale e diarrea. La biopsia della cute evidenziava una dermatite vacuolare dell'interfacies, con spongiosi ed infiltrato infiammatorio dell'interfaccia dermo-epidermica e dei vasi del derma intermedio. Erano inoltre osservabili interazioni tra cellule effettrici (linfociti ed eosinofili) e cheratinociti. In aggiunta, l'endotelio venoso risultava iperplastico con stravaso eritrocitario. La reazione, anche in relazione alla natura citotossica del pattern osservato istologicamente, si attribuiva al farmaco biologico che veniva contestualmente sospeso. In seguito alla sospensione le lesioni cutanee cominciavano una lenta regressione, mentre i sintomi gastrointestinali scomparivano prontamente senza lasciare reliquati, come evidenziato da una colonscopia eseguita a distanza di pochi giorni dalla loro insorgenza.
In letteratura sono descritti due casi di reazione cutanea indotta da SCK, entrambi caratterizzati dall'insorgenza diffusa di papule eritematose e pruriginose a livello del tronco e degli arti, a differenza del nostro caso, in cui la paziente presentava quattro lesioni (due sulla parte posteriore di ogni gamba) con un diametro compreso tra 3.5 e 5.5 centimetri. Contrariamente alle caratteristiche macroscopiche, da un punto di vista istologico le alterazioni riportate dalla nostra paziente risultavano largamente comparabili a quelle dei casi già descritti. Questo suggerisce che le reazioni avverse al SCK possano indurre diverse manifestazioni dermatologiche, eventualmente accompagnate da una sintomatologia sistemica. Sono necessari ulteriori studi al fine di confermare tale ipotesi.

Keywords: *Interleuchina-17, Secukinumab, Reazione avversa.*

INDEX

RISPOSTA CLINICA AL SECUKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA: DATI OSSERVAZIONALI DI REAL-LIFE

P29

S. Gentileschi[1], J. Sota[1], A. Vitale[1], D. Rigante[2], G. Lopalco[3], O. Magazzino[3], G. Emmi[4], I. Orlando[1], G. Di Scala[4], C. Fabiani[1], B. Frediani[1], M. Galeazzi[1], G. Lapadula[3], F. Iannone[3], L. Cantarini[1]

[1]Centro di Ricerca delle Malattie Autoinfiammatorie Monogeniche e Malattia di Behçet, Università degli Studi di Siena; [2]Istituto di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [3]Dipartimento interdisciplinare di medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; [4]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze

Obiettivo dello Studio. Lo scopo principale dello studio era la valutazione dell'efficacia a breve/medio termine dell'inibitore dell'IL-17 secukinumab (SCK) nel management delle manifestazioni cliniche e bioumorali dell'Artrite Psoriasica (AP). Gli scopi secondari erano l'identificazione di eventuali differenze in termini di miglioramento clinico e bioumorale a seconda della linea terapeutica o del dosaggio impiegato, nonché la segnalazione di eventuali eventi avversi.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati nello studio pazienti consecutivi affetti da AP e trattati con SCK. La valutazione bioumorale si basava sul dosaggio della velocità di eritrosedimentazione (VES) e della proteina C reattiva (PCR), mentre la valutazione clinica veniva effettuata mediante l'impiego del Disease Activity Score (DAS)28-VES e del DAS28-PCR. I dati sono stati raccolti al baseline ed alle visite di follow-up previste dopo 3 e 6 mesi.
Risultati. Sono stati arruolati nello studio 33 pazienti (18 uomini; 15 donne); al follow-up a 6 mesi, sia i valori di DAS28-VES che quelli di DAS28-PCR hanno mostrato una riduzione statisticamente significativa rispetto al baseline ($p<0.0001$ e $p=0.001$, rispettivamente). Allo stesso modo, VES e PCR sono risultati significativamente ridotti dopo 6 mesi di trattamento ($p=0.001$ e $p=0.01$, rispettivamente). Per ciò che concerne la linea di somministrazione, 27 soggetti su 33 (81.8%) venivano trattati con SCK dopo il fallimento di almeno un altro farmaco biotecnologico, mentre i restanti 6 (18.2%) ricevevano SCK in prima linea biologica. Il miglioramento dell'indice DAS28-VES risultava significativamente maggiore nei soggetti naïve rispetto ai soggetti failure per altri biologici ($p=0.039$), mentre nessuna differenza significativa emergeva comparando il miglioramento dell'indice DAS28-PCR e dei markers di infiammazione tra gli stessi sottogruppi. Mettendo a confronto i pazienti trattati con i due dosaggi attualmente disponibili (150 mg ogni 4 settimane, n=8 versus 300 mg ogni 4 settimane, n=25) non emergevano differenze statisticamente significative circa il miglioramento degli indici clinimetrici (DAS28-VES e DAS28-PCR, $p=0.76$ e $p=0.67$, rispettivamente) o dei markers bioumorali (VES e PCR, $p=0.48$ e $p=0.59$, rispettivamente). Al termine del periodo di osservazione, un solo paziente su 33 risultava non più in trattamento con SCK in seguito alla comparsa di infezioni delle vie urinarie ricorrenti. Non si segnalavano altri eventi avversi.
Conclusioni. SCK ha mostrato una rapida efficacia nel controllo delle manifestazioni cliniche e bioumorali dell'Artrite Psoriasica, sia nei pazienti naïve che nei soggetti già precedentemente trattati con altri farmaci biotecnologici, indipendentemente dal dosaggio somministrato ed in assenza di problematiche legate al profilo di sicurezza.

Keywords: *Secukinumab, Artrite psoriasica, IL-17.*

INDEX

COINVOLGIMENTO DELL'ARTICOLAZIONE TEMPORO-MANDIBOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA ASINTOMATICI PER DISTURBI TEMPOROMANDIBOLARI: STUDIO CLINICO ED ULTRASONOGRAFICO. RISULTATI PRELIMINARI.

P30

F. Furini[1], G. Ciancio[1], S. Mandrioli[2], F. Bergossi[1], G. Guerrini[1], C. De Giorgio[1], F. Pignatti[3], M. Govoni[1]

[1]U.O.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna Ferrara; Dipartimento di Scienze Mediche Università di Ferrara;
[2]U.O. Chirurgia Maxillo Facciale Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna Ferrara;
[3]SSD Medicina e Reumatologia Istituto Ortopedico Rizzoli Bologna

Scopo del lavoro. La prevalenza del coinvolgimento dell'articolazione temporo-mandibolare (ATM) in corso di artrite psoriasica (Aps) non è completamente nota essendo riportata in percentuali variabili dal 30% al 90% a seconda delle casistiche. A tutt'oggi non sono disponibili studi di prevalenza del coinvolgimento sub-clinico dell'ATM in corso di Aps. L'ultrasonografia (US) si è dimostrata una metodica più sensibile dell'esame clinico nell'intercettare alterazioni flogistiche o degenerative delle strutture articolari e muscolotendinee. Obiettivo primario dello studio è stata la valutazione US delle ATM in pazienti affetti da Aps asintomatici per disturbi temporomandibolari (DTM). Obiettivo secondario, il confronto tra la sensibilità ecografica e quella dell'esame clinico-obiettivo nell'individuare il coinvolgimento ATM in pazienti con Aps.

Materiali e Metodi. In 6 mesi sono stati consecutivamente reclutati nell'ambulatorio dedicato alle Spondiloartriti tutti i pazienti affetti da Aps non sintomatici per DTM (dolore facciale, bruxismo, cefalea, difficoltà alla masticazione, rigidità mattutina del cavo orale e rumori articolari). Criteri di esclusione: anamnesi positiva per alterazioni odontoiatriche, traumi recenti e concomitante fibromialgia. I pazienti Aps venivano separatamente sottoposti ad esame clinico-obiettivo (chirurgo maxillo-facciale) e ad esame US (reumatologo) delle ATM (sonda lineare multifrequenza 12-18 MHz; Toshiba Aplio-XG). In ciascuna ATM è stata valutata la presenza di versamento/iperplasia sinoviale (score 0-3: 0= normale; 1= lieve; 2= moderato; 3= severo); erosioni (si/no); alterazioni del segnale Power Doppler (score sec. Naredo 0-3: 0= normale; 1= lieve; 2= moderato; 3= severo); alterazioni della cartilagine articolare (riduzione spessore, disomogeneità); alterazioni discali (calcificazioni/dislocazioni).

L'attività globale di malattia è stata valutata tramite l'indice clinimetrico DAPSA. Come gruppo di controllo, sono stati reclutati 20 volontari sani (CS) non affetti da patologie reumatiche e asintomatici per DTM.

Tabella I - Caratteristiche cliniche e laboratoristiche dei 23 pazienti arruolati.

Dati	Valore
Psoriasi, *n* (%)	19 (82.6%)
Artrite periferica, *n* (%)	6 (26%)
Dolore lombare infiammatorio, *n* (%)	0
Spondilite, *n* (%)	0
Entesite, *n* (%)	8 (34.7%)
Dattilite, n (%)	0
PCR, mg/dl (media ± DS)	3.0 ± 1.4
FR positivo, *n* (%)	0
ACPA positivi, n%	0
DAPSA (media ± DS)	6.9± 6.7

INDEX

Tabella II - Totale dei pazienti Aps e dei controlli con almeno un segno clinico e/o un'alterazione ecografica a carico almeno di una delle due ATM.

	Alterazioni cliniche	Alterazioni ecografiche	*p*
Aps	4/23 (17.3%)	18/23 (78.2%)	p=0.0001
Controlli	1/20 (5%)	6/20 (30%)	p=0.09
p	*p*=0.3	*p*=0.002	

Risultati. Sono stati reclutati 23 pazienti affetti da Aps (15M; 8F), età media: 55.9 anni (±8.71 DS), durata di malattia: 10.7 mesi (±3.3 DS). 21(91.3%) erano in terapia (steroidi: 4; MTX:11; LFN:5; SSZ: 2; anti-TNF: 3); 2 (8.6%) non assumevano terapia farmacologica (prima diagnosi). Le principali caratteristiche clinico-laboratoristiche sono riassunte in tabella I. In 4/23 pazienti Aps (17,3%) veniva obiettivato un coinvolgimento clinico dell'ATM rispetto a 1/20 dei CS (5%) (p=0.3). In 18/23 pazienti Aps (78,2%) veniva riscontrata almeno una alterazione ecografica rispetto a 6/30 CS (30%) (p=0,002). Nei pazienti Aps, le alterazioni US risultavano significativamente più frequenti di quelle obiettivabili clinicamente (p=0,0001) (Tab. II)

Conclusioni. Lo studio evidenzia l'importanza di un esame obiettivo accurato da parte di specialista competente (chirurgo maxillo-facciale) e di un esame US al fine di identificare il coinvolgimento di ATM in pazienti affetti da Aps asintomatici per DTM. L'ecografia si è rivelata più sensibile dell'esame clinico nell'evidenziare alterazioni subcliniche dell'ATM.

Keywords: *A. temporo-mandibolare, Ecografia muscoloscheletrica, Chirurgia maxillo-facciale.*

INDEX

I MIGLIORAMENTI RAPIDI E DURATURI DEI SINTOMI SIA CUTANEI CHE MUSCOLOSCHELETRICI CORRELANO CON UNA MIGLIORE QUALITÀ DI VITA NEI PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA ATTIVA

P31

E. Filippi[1], A. Kavanaugh[2], J. Birt[3], C. Lin[3], O. Benichou[3], M.M. Hufford[3], A.B. Gottlieb[4]

[1]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino; [2]University of California San Diego Health System, San Diego, USA; [3]Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA, [4]New York Medical College, Metropolitan Hospital, New York, USA

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (PsA) è una patologia infiammatoria cronica, sistemica, autoimmune associata comunemente alla psoriasi. Esistono diverse terapie biologiche per il trattamento della PsA, con differenti gradi di efficacia e insorgenza d'azione. L'obiettivo di questa analisi era di esaminare se un'efficacia terapeutica a insorgenza precoce e duratura fosse un valore aggiunto alla qualità di vita complessiva di un paziente.

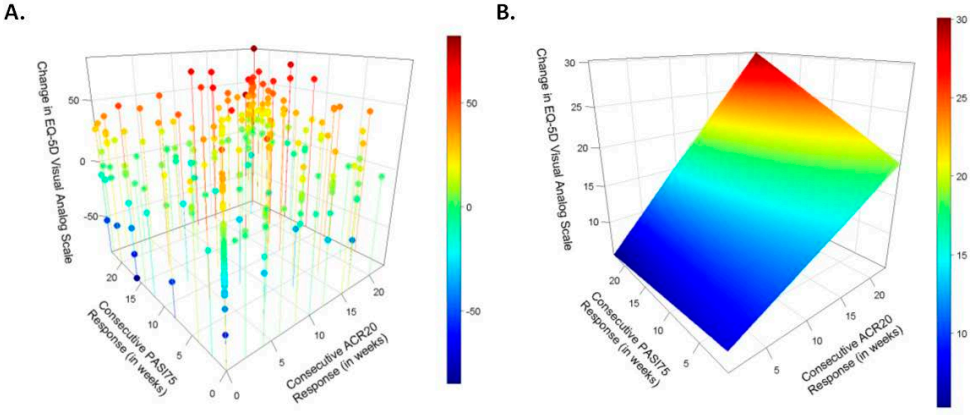
Materiali e Metodi. I dati sono stati analizzati da un database integrato di 2 studi SPIRIT di fase III, in doppio-cieco, sull'efficacia e sicurezza di ixekizumab (IXE), un anticorpo monoclonale ad alta affinità che si lega selettivamente all'interleuchina-17A, nei pazienti con PsA attiva. Il database integrato comprendeva pazienti naïve ai farmaci biologici (SPIRIT-P1, NCT01695239) o con risposta inadeguata/intolleranza agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (SPIRIT-P2; NCT02349295). I pazienti sono stati randomizzati a ricevere placebo (n=224) o IXE 80 mg ogni 4 (n=229) o 2 settimane (n=226) dopo una dose iniziale di 160 mg. I pazienti inclusi in questa analisi post-hoc presentavano una superficie corporea (BSA) al basale >=3% e >=1 visita con Psoriasis Area and Severity Index (PASI) 75 e risposta American College of Rheumatology (ACR) 20; tutti i gruppi di trattamento sono stati combinati. Nelle prime 24 settimane, la qualità di vita correlata alla salute (HRQoL) è stata valutata mediante il questionario Short-Form 36 (SF-36), l'EuroQoL-5-Dimensions Visual Analog Scale (EQ-5D VAS) e il questionario sulla compromissione dell'attività lavorativa Work Productivity and Activity Impairment-Specific Health Problem (WPAI-SHP). La variazione dell'HRQoL alla settimana 24 è stata elaborata utilizzando il modello della superficie di risposta, con la durata delle risposte PASI e ACR consecutive e la loro interazione come variabili indipendenti. I dati mancanti sono stati imputati con il metodo della "last observation carried forward" e dell'imputazione non-responder, rispettivamente per gli endpoint continui e categorici.

Risultati. Dei 679 pazienti trattati con placebo e IXE negli studi SPIRIT, 215 (31,7%) presentavano una BSA >=3% al basale e una risposta ACR20 e PASI75 >=1. Le risposte ACR20 consecutive più prolungate erano correlate positivamente a maggiori miglioramenti dell'HRQoL, in base all'EQ-5D VAS (Figura). I pazienti con un numero consecutivo più prolungato di risposte ACR20 e PASI75 hanno mostrato i miglioramenti maggiori nell'EQ-5D VAS. Questo dato era coerente in 7 degli 8 domini dello SF-36, nonché con il dominio sulla compromissione dell'attività lavorativa del WPAI-SHP.

Conclusioni. Miglioramenti precoci e duraturi dei sintomi della PsA sono correlati positivamente a una migliore HRQoL. I maggiori miglioramenti della HRQoL sono stati ottenuti quando sia i sintomi cutanei che quelli muscoloscheletrici sono migliorati precocemente e sono stati sostenuti.

Abstract originale© di EULAR/BMJ. Presentato per la prima volta all'EULAR 2018 e pubblicato in Ann Rheum Dis 2018,77 (Suppl. 2). Eventuali ristampe, opzioni promozionali, materiali formativi, ecc. devono riportare la fonte originale (ARD/BMJ).

Keywords: *Artrite psoriasica attiva, Sintomi, Qualità di vita.*



Modello della superficie di risposta per il contributo dei miglioramenti cutanei e articolari alla HRQoL dei pazienti (A) Grafico a dispersione tridimensionale del miglioramento della cute (asse y; risposta PASI consecutiva in settimane), delle articolazioni (asse x; risposta ACR20 consecutiva in settimane) e della HRQoL (asse z; variazione dell'EQ-5D rispetto al basale) alla settimana 24. È stato applicato uno spettro cromatico ai miglioramenti della HRQoL (da blu [miglioramento inferiore] a rosso [miglioramento massimo]). (B) Superficie di risposta del grafico a dispersione stimata mediantel metodo delle smoothing splines

INDEX

EFFICACIA E SICUREZZA DI IXEKIZUMAB ALLA SETTIMANA 24 IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA ATTIVA PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI

P32

E. Filippi[1], H. Marzo-Ortega[2], P.L. Meroni[3], E. Galindez-Agirregoikoa[4], F. Behrens[5], A.J. Bradley[6], S.L. Leage[6], M. Garcia[6], C. Sapin[6], J. Chen Ho[7], A. Constantin[8], S. Hall[9]

[1]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino; [2]NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds, United Kingdom; [3]University of Milan; [4]University Hospital of Basurto, Bilbao, Spain, [5]Johann Wolfgang Goethe-University, Frankfurt am Main, Germany; [6]Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; [7]Kaohsiung Chang Gung Memorial Hospital, Kaohsiung City, Taiwan; [8]Hospital Pierre-Paul Riquet, Toulouse, France; [9]Monash University, Victoria, Australia

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica è una patologia infiammatoria cronica associata a manifestazioni extrarticolari. L'anticorpo monoclonale ad alta affinità ixekizumab si lega selettivamente all' IL-17A e migliora la funzionalità fisica e l'attività di malattia in pazienti con PsA attiva naïve a bDMARD. Qui presentiamo i dati su ixekizumab in pazienti con AP attiva con una risposta inadeguata a trattamenti precedenti con farmaci biologici.

Materiali e Metodi. In questo studio di fase III in doppio cieco, i pazienti sono stati trattati con placebo o ixekizumab 80 mg per via sottocutanea ogni due (Q2W) o quattro settimane (Q4W), in seguito a una dose iniziale di 160 mg alla settimana 0. I pazienti con risposta inadeguata hanno ricevuto una terapia di salvataggio alla settimana 16. L'obiettivo primario era costituito dall'ACR20 alla settimana 24. Le variabili categoriche sono state analizzate mediante modelli di regressione logistica; per le variabili continue è stato impiegato il modello MMRM. Le analisi dei risultati sulla cute sono state condotte sulla popolazione ITT con BSA al basale pari ad almeno il 3%. I dati sulla sicurezza sono stati confrontati mediante il test esatto di Fisher.

Risultati. Sono stati randomizzati 363 pazienti: età media di 52 anni, donne (53%), bianchi (92%) e con risposta inadeguata agli inibitori del TNF 1-2 (204[56,2%], 128[35,3%], rispettivamente) o intolleranti agli inibitori del TNF (31[8,5%]). La maggior parte (87%) ha completato le 24 settimane. Alla settimana 24, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con ixekizumab vs placebo ha raggiunto l'ACR20 (65[53,3%], 59[48,0%] vs 23[19,5%], rispettivamente per Q4W, Q2W e placebo), l'ACR50 (43[35,2%], 41[33,3%] vs 6[5,1%]; rispettivamente), l'ACR70 (27[22,1%], 15[12,2%] vs 0; rispettivamente) e ha ottenuto riduzioni della disabilità funzionale (HAQ-DI). Una percentuale significativamente superiore di pazienti trattati con IXE-Q4W vs placebo ha ottenuto la risoluzione della dattilite. L'entesite è migliorata con ixekizumab. Un numero significativamente superiore di pazienti trattati con ixekizumab ha ottenuto una risposta PASI75. Un numero significativamente maggiore di pazienti ha raggiunto un punteggio pari a zero nella scala di valutazione numerica del prurito o un punteggio DLQI pari a zero o uno nei gruppi trattati con ixekizumab. I pazienti trattati con ixekizumab hanno dimostrato miglioramenti significativamente superiori nei PRO (SF-36 PCS, MCS; EQ-5D VAS; WPAI-SHP). È stata osservata un'incidenza maggiore di reazioni nel sito di iniezione nei gruppi trattati con ixekizumab, la maggior parte delle quali è stata lieve, per contro l'incidenza di TEAE è stata simile nei gruppi (83[68,0%], 90[73,2%] vs 76[64,4%]; rispettivamente per Q4W, Q2W e placebo).

Conclusioni. Ixekizumab ha migliorato l'artrite, la funzione fisica, la psoriasi e il DLQI rispetto al placebo, senza dati di sicurezza inattesi in pazienti con PsA attiva che presentavano una risposta inadeguata o intolleranza alle terapie precedenti con inibitori del TNF.

Keywords: *Ixekizumab, Efficacia, Artrite psoriasica attiva.*

INDEX

EFFICACIA E SICUREZZA DI IXEKIZUMAB ALLA SETTIMANA 52 IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA ATTIVA NAÏVE AI FARMACI BIOLOGICI (SPIRIT-P1)

P33

E. Filippi[1], E. Lespessailles[2], B. Kirkham[3], A.F. Nebro[4], A.R. Blanco[5], C. Strehblow[6], J. Inciarte-Mundo[6], V. Porsdal[6], M. Garcia[6], M. Kurzawa[6], C. Sapin[6], P. Geusens[7], P. Goupille[8], H. Tahir[9]

[1]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino; [2]Hospital La Source, Orleans, France; [3]Guy's & St Thomas' NHS Foundation, London, United Kingdom; [4]Hospital Regional Universitario de Malaga, Malaga, Spain; [5]University Hospital Valdecilla, Santander, Spain; [6]Eli Lilly & Company, Indianapolis, USA; [7]University of Hasselt, Diepenbeek, Belgium; [8]CHRU Tours, Tours, France; [9]Barts Health NHS Trust, London, United Kingdom

Scopo del lavoro. Ixekizumab è un anticorpo monoclonale ad alta affinità anti-interleuchina 17A (IL-17A). A 24 settimane, ixekizumab è stato superiore al placebo in termini di raggiungimento della risposta ACR 20/50/70 (American College of Rheumatology), risoluzione dell'entesite e della dattilite e inibizione dei danni articolari in pazienti con artrite psoriasica attiva naïve ai b-DMARD.

Materiali e Metodi. In questo studio di fase III, multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, i pazienti hanno ricevuto fino a 24 settimane di trattamento con placebo (N=106), adalimumab 40 mg una volta ogni due settimane (Q2W; N=101), o ixekizumab 80mg (dose iniziale di 160 mg) ogni due (Q2W; N=103) o ogni quattro settimane (Q4W; N=107). I pazienti che hanno completato la visita alla settimana 24 sono stati arruolati nel periodo di estensione (EP) e hanno ricevuto ixekizumab Q4W o Q2W fino a un anno. L'efficacia e la sicurezza sono state analizzate utilizzando la popolazione EP. I valori mancanti sono stati imputati con il metodo di imputazione non-responder per le variabili categoriche e con un'analisi "baseline observation carried forward" modificata per le variabili continue.

Risultati. Un numero complessivo di 304 pazienti ha completato l'EP. Alla settimana 52 per i gruppi Q4W/Q4W e Q2W/Q2W, i tassi di risposta per ACR 20/50/70 sono stati, rispettivamente, del 69,1/54,6/39,2% e del 68,8/53,1/39,6%. Nelle 52 settimane, sono state osservate variazioni minime del punteggio Total Sharp Score modificato e un miglioramento dell'entesite e della dattilite. Il miglioramento è persistito durante l'EP nei gruppi Q4W/Q4W e Q2W/Q2W in termini di Psoriasis Area and Severity Index 75/90/100 (78,8/66,7/56,1% e 81,8/78,2/67,3%), le variazioni dal basale alla settimana 52 per la percentuale della superficie corporea interessata dalla psoriasi sono state, rispettivamente, pari a -13,5% e -9,3%, e per il Nail Psoriasis Severity Index, rispettivamente pari a -16,5 e -21,6%.

Il numero di eventi avversi emersi nel corso del trattamento nell'EP è stato comparabile a quello osservato nelle prime 24 settimane; la maggior parte degli eventi è stata di grado lieve o moderato, si veda la tabella per i risultati completi.

Conclusione. In un periodo di 52 settimane, ixekizumab ha dimostrato un'efficacia duratura in termini di segni e sintomi articolari o cutanei della PsA e in termini di PRO, con una sicurezza comparabile a quella riportata alla settimana 24.

Lo studio è stato sponsorizzato da Eli Lilly and Company.

Keywords: *Ixekizumab, Artrite psoriasica attiva, SPIRIT-P1.*

Tabella - Risultati in formato tubulare.

	24 settimane (periodo di trattamento in doppio cieco)				52 settimane (popolazione del periodo di estensione)							
	Placebo (N=106)	ADA (N=101)	IXEQ4W (N=107)	IXEQ2W (N=103)	PBO/ IXEQ4W (N=45)	ADA/ IXEQ4W (N=49)	IXEQ4W/ IXEQ4W (N=97)	IXEQ4W totale (N=191)	PBO/ IXEQ2W (N=46)	ADA/ IXEQ2W (N=48)	IXEQ2W/ IXEQ2W (N=96)	IXE Q2W totale (N=190)
ACR20, %	30,2	57,4**	57,9**	62,1**	57,8	69,4	69,1	66,5	71,7	58,3	68,8	66,8
ACR50, %	15,1	38,6**	40,2**	46,6**	42,2	59,2	54,6	52,9	45,7	43,8	53,1	48,9
ACR70, %	5,7	25,7**	23,4**	34,0**	20,0	34,7	39,2	33,5	30,4	29,2	39,6	34,7
mTSS, LS mean CFB	0,49 (0,09)	0,10 (0,09)**	0,17 (0,08)†	0,08 (0,08)**	0,27 (0,8)	0,32 (1,0)	0,54 (2,1)	N/A	0,41 (0,8)	-0,03 (0,4)	0,09 (1,0)	N/A
DAS28-CRP, LS mean CFB	-0,8	-1,7**	-2,0	-2,0**	-1,9	-2,2	-2,3	-2,2	-2,1	-2,1	-2,4	-2,2
LEI (0), %[a]	19,3	33,3	42,6¶	38,6‖	40,9	50,0	55,4	51,3	42,3	26,1	50,0	42,6
LDI-B (0), %[b]	25,0	77,8**	79,5**	76,9**	70,0	75,0	85,7	81,1	57,1	70,0	87,5	75,0
PASI75, %[c]	10,4	54,4**	71,2**	79,7**	61,3	64,7	78,8	71,0	65,5	66,7	81,8	73,5
PASI90, %[c]	6,0	36,8**	56,2**	67,8**	51,6	50,0	66,7	58,8	62,1	51,5	78,2	66,7
PASI100, %[c]	3,0	23,5¶	42,5**	52,5**	48,4	35,3	56,1	48,9	44,8	45,5	67,3	55,6
Componente fisica SF-36, LS mean CFB	2,9 (1,0)	6,8 (0,9)**	7,5 (0,9)**	8,2 (0,9)**	7,3 (9,6)	7,3 (7,7)	9,5 (9,5)	8,4 (9,1)	8,0 (8,5)	9,0 (8,8)	9,2 (9,4)	8,8 (9,0)
HAQ-DI MCID, %[d]	26,1	49,4**	49,0**	57,8**	43,2	60,5	57,1	55,0	40,0	47,6	57,1	50,6
%BSA, LS mean CFB[c]	-2,7 (1,4)	-9,5 (1,4)**	-12,0 (1,3)**	-10,6 (1,4)**								
Sicurezza												
TEAE, n (%)	50 (47,2)	65 (64,4)‡	71 (66,4)‡	67 (65,7)‡	28 (62,2)	20 (40,8)	54 (55,7)	102 (53,4)	27 (58,7)	21 (43,8)	54 (56,3)	102 (53,7)
SAE, n (%)	2 (1,9)	5 (5,0)	6 (5,6)	3 (2,9)	1 (2,2)	5 (10,2)	4 (4,1)	10 (5,2)	1 (2,2)	1 (2,1)	0	2 (1,1)
Interruzione per AE, n (%)	2 (1,9)	2 (2,0)	2 (1,9)	4 (3,9)	1 (2,2)	0	1 (1,0)	2 (1,0)	1 (2,2)	0	0	1 (0,5)

[a]Sono stati inclusi nell'analisi soltanto i pazienti con entesite e LEI >0 al basale.
[b]Analisi post hoc. I dati sono riportati per i pazienti con dattilite, in base alla valutazione qualitativa condotta dallo sperimentatore, al basale e con un punteggio LDI-B >0 al basale.
[c]I dati sono riportati per i pazienti con lesione/i psoriasica/he al basale che interessano ≥3% della BSA.
[d]MCID miglioramento rispetto al basale ≥0,35; sono stati inclusi nell'analisi solo i pazienti con un punteggio HAQ-DI ≥0,35 al basale.
†p≤0,01 vs placebo; ‡p≤0,025 vs placebo; **p≤0,001 vs placebo; ACR20=tasso di risposta del 20% secondo i criteri dell'American College of Rheumatology; LEI=Leeds Enthesitis Index; LDI-B=Leeds Dactylitis Index-Basic; LS mean CFB=variazione media dei minimi quadrati rispetto al basale; mTSS=punteggio Total Sharp Score modificato; SAE=evento avverso serio; TEAE=evento avverso emerso durante il trattamento; ADA=adalimumab 40 mg; IXE=ixekizumab 80 mg.

INDEX

BASELINE CHARACTERISTICS OF FIRST COHORT OF PATIENTS ENROLLED IN THE ONGOING SIRENA STUDY, A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY IN PATIENTS WITH A NEWLY OR CONFIRMED DIAGNOSIS OF SPONDYLOARTHRITIS, NAÏVE TO CONVENTIONAL, TARGETED AND BIOLOGICAL DMARDS

P34

C.F. Selmi[1], R.D. Grembiale[2], R. Ramonda[3], S. De Vita[4], G. Bianchi[5], S. D'angelo[6], P. Sarzi Puttini[7], T. Gramiccia[8], D. Frigerio[8], E.G. Favalli[9]

[1]U.O. Reumatologia Istituto Clinico Humanitas, Rozzano; [2]U.O. Medicina Interna A.O.U. Mater Domini Campus Universitario Salvatore Venuta, Catanzaro; [3]U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED Università di Padova, Padova; [4]Clinica di Reumatologia ASUI Santa Maria della Misericordia di Udine; [5]S.C. Reumatologia, ASL3-Regione Liguria, Genova; [6]U.O. Reumatologia P.O. San Carlo, Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza; [7]U.O.C. Reumatologia Ospedale Luigi Sacco - Polo Universitario ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano; [8]Medical Affairs Department, Immunology, Janssen-Cilag SpA, Cologno Monzese, Milano; [9]Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. SIRENA is a multicenter, observational, prospective, non-interventional study, performed, in a clinical practice setting, in outpatients with newly or confirmed diagnosis of spondyloarthritis (SpA) and naïve to conventional, targeted or biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs (DMARDs) prescribed for SpA, aimed at evaluating prospectively SpA disease evolution of clinical manifestations within 2 years of observation. Study purpose aims at developing an Italian registry for SpA.

We foresee that 500 patients, in 25 Italian sites, will be enrolled if fulfilling the ASAS classification criteria. SpA patients are classified as patients with a predominant axial component or with mainly peripheral manifestations. Different subtypes of SpA are evaluated at baseline and at each visit. Clinical features include the presence of dactylitis, enthesitis, the involvement of skin/nail and of extra-articular organs. In addition, variables related to diagnostic delay from first symptoms and to time to biologics are registered. Effectiveness and

Table I

Baseline Patients characteristics	
Age (y) *N=109*	48.3 years
Sex (female/male - %) *N=109*	43/57
Weight (Kg) *N=100*	74.6 Kg
BMI *N=100*	25.1
Smoking Status (never/ongoing/past - %) *N=107*	66.4/18.7/14.9
Alcohol consumption (not/occasional/usual drinker-%) *N=102*	48.0/ 41.2 / 10.8
SpA diagnosis (Axial/Peripheral - %) *N=109*	48.1/ 51.9
Diagnostic Dealy (yes/no - %) *N=109*	62.4/ 37.6
Months of diagnostic delay (in case of delay - in months)	66.0 months
Newly or confirmed SpA diagnosis (%) *N=109*	60.6/ 39.4

Table II

First Symptom Referred	Number of Patients *N=108 *more than 1 symptom referred by each patient*
Arthritis	51
Enthesitis	25
Heel Enthesitis	6
Dactylitis	19
Inflammatory Back Pain	55
Psoriasis skin	25
Psoriasis nail	8
Uveitis	1
Crohn's Disease	6
Ulcerative Colitis	1
Other	3

INDEX

Table III

Comorbidities	N=109 More than 1 comorbidity referred by each patient
Cardio metabolic	24.8%
Infections	2.8%
Psoriasis	51.4%
Osteoporosis	2.8%
Depression/anxiety	8.3%
Gastrointestinal	16.5%
Hepatic	3.7%
Kidney	1.8%
Endocrine	12.8%
Malignancies	2.8%

safety data for SpA treatments are evaluated during the study course and patient reported outcomes (PRO) will be collected. Additionally, data on comorbidities, laboratory values, average time of switch to biologic therapy and corresponding reason, drug retention with biologics and non-biologics DMARDs, will be collected.

Materiali e Metodi. We obtained baseline data for the first cohort of 109 patients enrolled between June 2017 and April 2018, including characteristics and patterns of clinical presentation.

Risultati. The 109 patients enrolled from 23 Rheumatology centers had a mean age of 48.3 years and 43% were women. Baseline characteristics are shown in Table I, including mean weight and BMI, smoking status, alcohol consumption, SpA classification (mainly peripheral manifestations vs predominant axial involvement) and months of diagnostic delay. The most frequent type of SpA diagnosed was psoriatic arthritis (41.3%) followed by ankylosing spondylitis (22.9%), undifferentiated SpA (16.5%), non-radiographic axial SpA (11%), and enteropathic SpA (8.3%). The majority of patients reported as first symptom peripheral arthritis and inflammatory back pain, followed by enthesitis (Tab. II). The most frequently reported comorbidities were psoriasis (51.4%), cardiometabolic and gastrointestinal diseases (respectively 24.8% and 16.5%) (Tab. III).

Conclusioni. The SIRENA study was designed to become the first dedicated registry developed to fill the gap of knowledge in the assessment of history, evaluation and treatment response of patient with SpA. It should provide valuable information concerning the clinical manifestations, as the prevalence of axial vs. peripheral manifestation, the prevalence of comorbidities, the diagnostic delay, the treatment strategy, the time to biologic introduction and their efficacy and safety in real life. Our interim data on a subgroup of patients appear to confirm the representativeness of the cohort.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Spondyloarthritis, Registry.*

INDEX

EFFICACIA E PERSISTENZA IN TERAPIA DI APREMILAST NEL TRATTAMENTO DELL'ARTROPATIA PSORIASICA: ANALISI RETROSPETTIVA DA UNA COORTE MULTICENTRICA ITALIANA

P35

A. Becciolini[1], C.F. Selmi[2], F. Atzeni[3], G. Carlino[4], R. Bucci[5], L. Santo[6], F. Marino[3], F. D'Onofrio[7], A. Semeraro[8], G.M. Guidelli[2], C. Zuccaro[9], F. Iannone[10], R. Caporali[11], E.G. Favalli[1]

[1]Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano; [2]Reumatologia, Humanitas Research Hospital, Dipartimento BIOMETRA, Università di Milano; [3]Reumatologia, Università di Messina; [4]Servizio di Reumatologia, ASL Lecce, DSS Casarano and Gallipoli, Lecce; [5]Unità di Reumatologia, A.O.U. OO.RR. Foggia; [6]Servizio di Reumatologia, DSS4 Barletta ASL BT, Barletta; [7]U.O.C. Reumatologia Universitaria-Università di Foggia; [8]U.O. di Reumatologia, ASL Taranto; [9]Unità di Reumatologia, ASL BR, Brindisi; [10]DETO-Unità di Reumatologia, Università di Bari; [11]Dipartimento di Reumatologia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico Fondazione San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. I dati relativi all'impiego real-life di apremilast per il trattamento dell'Artrite Psoriasica (APs) sono ancora molto scarsi. Lo scopo del lavoro è di valutare retrospettivamente l'efficacia e il profilo di sicurezza a 3 e 6 mesi e la persistenza in terapia a 6 mesi in una ampia coorte multicentrica nazionale di pazienti affetti da APs trattati con apremilast.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente estratti da una casistica multicentrica i dati dei pazienti affetti da APs trattati con apremilast in 11 centri terziari italiani di Reumatologia tra Gennaio 2017 e Dicembre 2017. La retention rate a 6 mesi è stata calcolata col metodo Kaplan-Meier, includendo in maniera descrittiva i motivi di sospensione della terapia. È stata inoltre valutata la risposta clinica espressa come minor, moderate o major clinical response e come remission/low disease activity (LDA) utilizzando in entrambi i casi lo score Disease Activity in PSoriatic Arthritis (DAPSA).

Risultati. Sono stati inclusi 97 pazienti affetti da APs (61% femmine, età media [±deviazione standard] 56.7 [±11.9] anni, durata media di malattia 10 [±13.1] anni, 75.2% con interessamento articolare, DAPSA basale 22.55 [±11.55]), che hanno ricevuto apremilast in monoterapia (62%) o in associazione con un farmaco disease-modifying convenzionale (38%), come prima linea di terapia targeted (51.5%) o al fallimento di una precedente terapia biologica (48.5%). Al momento dell'analisi, 39 pazienti avevano completato il follow-up di 6 mesi, mentre 58 non avevano ancora raggiunto il checkpoint semestrale. La retention rate complessiva è risultata del 77% a 3 mesi e del 56% a 6 mesi. 22 pazienti hanno sospeso apremilast dopo una media di 81.1 [±54.3] giorni, principalmente per effetti collaterali gastrointestinali (n=10, di cui 7 entro i primi 3 mesi di trattamento) o per inefficacia (n=5). Una risposta DAPSA minor, moderate o major è stata registrata rispettivamente nel 38%, 19% e 9% dei pazienti a 3 mesi e nel 21%, 18% e 15% dei soggetti a 6 mesi. Il 48% e il 31% dei pazienti ha raggiunto una remission/LDA rispettivamente a 3 e 6 mesi. L'incidenza di eventi avversi che non hanno portato alla sospensione è stata molto contenuta.

Conclusioni. Apremilast, valutato per la prima volta in un contesto real-life, ha mostrato una buona risposta clinica e una buona persistenza in terapia a 6 mesi. Come atteso in rapporto ai risultati dei precedenti studi clinici randomizzati, la tolleranza gastrointestinale nei primi 3 mesi di trattamento è risultata la principale causa di sospensione di apremilast, il cui profilo complessivo di sicurezza si conferma peraltro molto favorevole.

Keywords: *Artropatia psoriasica, Apremilast, Real-life.*

INDEX

22 novembre 2018

P36 - P52 SESSIONE POSTER 3

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE (3)

Moderatori:
R. Bucci (Foggia)*, G. Provenzano* (Palermo)

INDEX

EFFICACIA E SICUREZZA DELL'APREMILAST IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA IN UNA CASISTICA DELLE MARCHE

P36

A. Farina[1], P. Del Medico[2], F. Giorgetti[2], S. Angelici[1], R. Centurioni[2]
[1]*Direttore U.O.C. Medicina Interna Fermo, AV4, Fermo;*
[2]*Direttore U.O.C. Medicina Interna Civitanova Marche, AV3, Civitanova Marche*

Scopo dello Studio. Valutare efficacia e sicurezza di apremilast in pazienti con artrite psoriasica trattati in "real life" presso due centri reumatologici delle Marche (Ambulatorio Reumatologico c/o U.O.C. di Medicina Interna di Fermo e Ambulatorio Reumatologico c/o U.O.C di Medicina Interna di Civitanova Marche)
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva su pazienti affetti da artrite psoriasica attiva in terapia con apremilast in monoterapia o in combinazione con mtx per il trattamento poliarticolare, entesitico e del rachide assiale. Al basale sono stati registrati i dati demografici, la durata di malattia, le comorbilità e le precedenti terapia. Al basale, a tre, a sei e dodici mesi è stata valutata l'attività di malattia mediante raccolta delle seguenti variabili: n. articolazioni tumefatte (n 66), n. di articolazioni dolenti (n. 68); vas dolore (0-100); vas attività di malattia secondo il paziente (0-100); PCR (mg/l) e/o VES. Per ciascun paziente sono stati registrati gli eventi avversi ed eventuale sospensione della terapia per inefficacia o intolleranza.
Risultati. N. 30 pazienti sono stai inclusi nell'analisi retrospettiva con un follow up mediano di 12 mesi. Il 70% dei pazienti (n. 23) iniziavano la terapia dopo fallimento da farmaci biologici. Lo studio ha dimostrato una netta riduzione delle articolazioni tumefatte e dolenti soprattutto a sei e dodici mesi. A dodici mesi rimane in terapia l'80% dei pz (n. 4 sospeso per inefficacia e n. 2 sospeso per intolleranza). La terapia è stata ben tollerata con comparsa di epigastralgia, nausea e vomito in circa il 26% dei pazienti risoltasi con sintomatici nei primi tre mesi di terapia.
Lo studio ha incluso anche un sottogruppo di pazienti con interessamento oligoarticolare ed entesitico che è stato valutato ecograficamente con netta riduzione dei segnali power doppler a tre/sei mesi.
Conclusioni. I dati preliminari raccolti sull'uso di apremilast nell'artrite psoriasica evidenziano, nella nostra casistica marchigiana, una netta riduzione dell'interessamento articolare già a tre mesi con mantenimento a dodici mesi.

Keywords: *Artrite psoriasica, Apremilast, Efficacia.*

INDEX

CARATTERISTICHE BASALI E RAZIONALE NELLA PRESCRIZIONE DI APREMILAST IN UN'AMPIA CASISTICA MULTICENTRICA ITALIANA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTROPATIA PSORIASICA

P37

C. Crotti[1], C. Zuccaro[2], C.F. Selmi[3], R. Bucci[4], F. D'Onofrio[5], G. Carlino[6], L. Santo[7], A. Semeraro[8], S. Monti[9], D. Mazzotta[2], F. Atzeni[10], R. Caporali[9], F. Iannone[11], E.G. Favalli[1]

[1]Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano; [2]U.O. di Reumatologia. ASL BR, Brindisi; [3]Reumatologia, Humanitas Research Hospital, Dipartimento BIOMETRA, Università di Milano; [4]U.O. di Reumatologia, A.O.U. OO.RR. Foggia; [5]U.O.C. Reumatologia Universitaria, Università di Foggia; [6]Servizio di Reumatologia, ASL Lecce, DSS Casarano e Gallipoli, Lecce; [7]Servizio di Reumatologia, DSS4 Barletta ASL BT, Barletta; [8]U.O. di Reumatologia, ASL Taranto; [9]Dipartimento di Reumatologia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico Fondazione San Matteo, Pavia; [10]Reumatologia, Università di Messina, Messina; [11]DETO-Unità di Reumatologia, Università di Bari

Scopo del lavoro. In letteratura non sono ancora stati pubblicati dati real-life sul profilo dei pazienti affetti da Artropatia psoriasica (APs) in trattamento con l'inibitore della fosfodiesterasi 4 apremilast. Lo scopo dello studio è di valutare retrospettivamente le caratteristiche basali e le ragioni prescrittive di apremilast in un'ampia casistica multicentrica italiana di soggetti affetti da APs.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati provenienti da una coorte multicentrica comprendente tutti i pazienti affetti da APs trattati con apremilast in 11 centri terziari di reumatologia tra Gennaio 2017 e Dicembre 2017. Sono state raccolte le caratteristiche demografiche, le terapie antecedenti ad apremilast, il subset di APs, gli indici di attività di malattia e la prevalenza di comorbidità, espressa anche come Rheumatic Disease Comorbidity Index [RDCI] (1). Sono state inoltre analizzate le ragioni della prescrizione di apremilast.

Risultati. Sono stati inclusi 97 pazienti affetti da APs (61% femmine, età media [±deviazione standard] 56.7 [±11.9] anni, durata media di malattia 10 [±13.1] anni) che hanno ricevuto apremilast come prima linea di trattamento con un farmaco targeted (51.5%) o dopo il fallimento di una precedente terapia con farmaco biologico (48.5%). Il 75.2% dei pazienti presentava un interessamento articolare (di cui 57% oligoartritico; Disease Activity in PSoriatic Arthritis [DAPSA] 22.5 [±11.5]), il 33% entesitico (Leeds Enthesitis Index [LEI] medio 2.6 [±1.4]), l'11% assiale (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index [BASDAI] medio 6.02 [±2.40]) e il 63% cutaneo/ungueale (area media superficie corporea [BSA] 1.71 [±3.44]). I 2/3 della popolazione presentava almeno una comorbidità (RDCI medio=1.20), come riportato in tabella 1. Le principali ragioni per la scelta di apremilast sono state: controindicazione alla terapia con farmaci biologici (66%), mancanza di fattori prognostici sfavorevoli (35%), comorbidità (34%), rischio infettivo (33%), anamnesi positiva per neoplasie (22.6%), preferenza verso la somministrazione orale (7%).

Conclusioni. La nostra analisi retrospettiva chiarisce come apremilast sia stato principalmente utilizzato nei soggetti affetti da APs con impegno oligoartritico ed entesitico, con modesto interessamento cutaneo, a basso rischio di evolutività nel tempo, con concomitante presenza di comorbidità (specialmente anamnesi positiva per infezioni o neoplasie) che controindichino l'utilizzo di una terapia biologica.

Tabella I

Comorbidità	Prevalenza (n=97)
Ipertensione arteriosa	34%
Storia di neoplasia	22%
Fibromialgia	15%
Tubercolosi latente	14%
Malattie epatiche	14%
Malattie polmonari	13%
Dislipidemia	12%
Diabete Mellito	11%
Depressione	10%
Infezione da HBV/HCV	9%
Osteoporosi	8%
Disturbi ematologici	7%
Malattie cardiovascolari	7%
Malattie gastrointestinali (non IBD)	3%
Disturbi neurologici	3%

Bibliografia

1. England BR, Sayles H, Mikuls TR, et al. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. Arthritis Care Res. 2015; 67: 865-72.

Keywords: *Artropatia psoriasica, Apremilast, Real-life.*

INDEX

CONFRONTO TRA I CRITERI DI INCLUSIONE DEI TRIAL REGISTRATIVI E LA PRATICA CLINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA CANDIDABILI AD UNA TERAPIA BIOLOGICA: DIFFERENZE DI SELEZIONE DELLA POPOLAZIONE E PERSISTENZA IN TERAPIA A 10 ANNI

P38

C. Crotti, M. Biggioggero, A. Becciolini, E. Agape, E.G. Favalli
Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. I trial clinici randomizzati controllati (RCTs) registrativi hanno chiaramente dimostrato l'efficacia dei farmaci biologici (bDMARDs) nel trattamento di pazienti affetti da artropatia psoriasica (APs), ma la generalizzabilità dei risultati alla popolazione real-life è certamente limitata da criteri di inclusione stringenti. Lo scopo dello studio è valutare quanti pazienti trattati con bDMARD in un centro di reumatologia italiano sarebbero stati eligibili per un RCT e se l'ineligibilità modifichi la persistenza in terapia a 10 anni.
Materiali e Metodi. Sono stati selezionati da un registro locale tutti i pazienti affetti da APs trattati con infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab o certolizumab pegol tra marzo 2002 e aprile 2018. Per l'intera popolazione è stata analizzata l'eligibilità secondo i criteri di inclusione al RCT registrativo di ciascun farmaco utilizzato e sono state valutate le cause di mancata eligibilità. La persistenza in terapia è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier e la comparazione tra pazienti eligibili e non è stata calcolata tramite log-rank test.
Risultati. Sono stati inclusi complessivamente 191 pazienti (82 [42.9%] femmine, età media [±SD] 44.9 [±12.5] anni, durata media di malattia 8.5 [±9.9] anni, Disease Activity Score 28 [DAS28-ESR] basale 5.52 [±1.33], Health Assessment Questionnaire [HAQ] basale 0.73 [±0.55], 56 [29.3%] in terapia di combinazione con methotrexate), trattati con infliximab (82, 42.9%), etanercept (31, 16.2%), adalimumab (52, 27.2%), golimumab (22, 11.5%) e certolizumab pegol (4, 2.2%). Solo 61 pazienti (31.9%) sono risultati includibili nel RCT registrativo del farmaco utilizzato. Le cause più frequenti di ineligibilità sono risultate un insufficiente numero di articolazioni tumefatte (121 [63.4%] pazienti) e/o dolenti (81 [42.4%] pazienti) e livelli basali troppo ridotti di VES (54/86 [62.8%] pazienti) e/o PCR (54/86 [62.8%] pazienti). I pazienti includibili nel RCT registrativo risultavano avere una maggiore attività di malattia (DAS28-ESR 5.48 [±1.03] vs 3.96 [±1.15], p<0.001) ed una maggiore disabilità (HAQ 1.02 [±0.4] vs 0.58 [±0.56], p<0.001). Non sono invece emerse differenze tra i due gruppi in termini di durata di malattia (8.7 [±13.4] vs 8.3 [±7.4] anni, p=0.652), età (45.8 [±11.1] vs 44.5 [±13.1], p=0.356) e sesso (femmine 40.9% vs 43.8%, p=0.755). La persistenza in trattamento a 10 anni è risultata inferiore, per quanto non in maniera significativa (p =0.219), nei soggetti includibili in un RCT (37.5%) rispetto ai non elegibili (45.9%).
Conclusioni. La maggior parte dei pazienti affetti da APs e trattati con farmaci biologici in un contesto real-life locale non sarebbe risultata includibile in un RCT registrativo a causa principalmente di un limitato numero di articolazioni coinvolte. Queste differenze nelle caratteristiche basali si associano ad una miglior persistenza in terapia a 10 anni nei soggetti ineligibili.

Keywords: *Artrite psoriasica, Biologici, Trial registrativi.*

INDEX

EFFICACY AND SAFETY OF SECUKINUMAB IN REAL-LIFE: A MULTICENTRIC EXPERIENCE IN TREATMENT OF ANKYLOSING SPONDYLITIS

P39

G. Dallagiacoma[1], E.G. Favalli[2], E. Fracassi[1], F. Martinis[1], C. Caimmi[1], A. Carletto[1], I. Dal Forno[1], I. Montanari[1], A. Semeraro[3], M. Rossini[1]

[1]U.O.C Reumatologia, A.O.U.I. Verona; [2]ASST Gaetano Pini/CTO, Milano; [3]Presidio Ospedaliero Valle d'Itria, Martina Franca, Taranto

Objectives. Secukinumab is an anti-interleukin 17A monoclonal antibody that has been shown to improve signs and symptoms of Ankylosing Spondylitis in phase III trials; nevertheless, clinicians deal in real-life practice with a less standardise population where the same results are not guranteed. Our aim was to determine retrospectively, in the real world, safety and efficacy of Secukinumab in a multicenter cohort of adults with active ankylosing spondylitis (AS).

Methods. Patients received Secukinumab (150 mg) at weeks 0,1,2,3 and 4 as induction

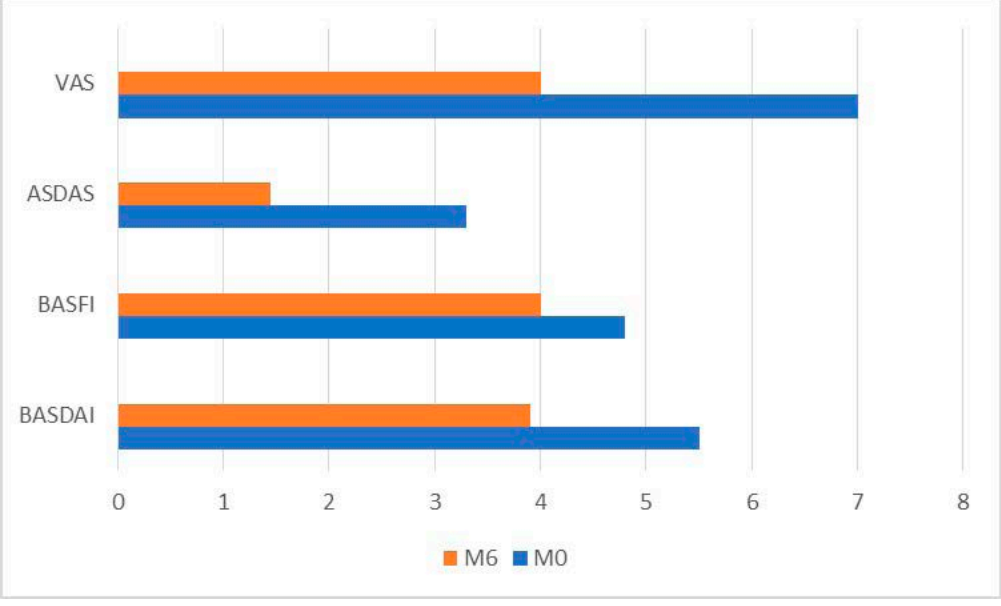
therapy and then every 4 weeks as maintenance therapy. Assessment of disease activity was done at months 0 and 6 using BASDAI, BASFI, ASDAS, pain VAS.

Results. Data were collected from 24 patients affected by AS (62% males, 38% females) enrolled consecutively from 3 centers. As relevant baseline characteristics median age was 47 (±13) years old, median disease durations 12 (±9,5) years, 2 patients presented syndesmphytes; 9 (37%) were bDMARDS-Naïve and 14 (58%) were previously treated with anti-TNF-alpha therapy. 100% of patients reached 6 months follow up. The median BASDAI at baseline was 5.5 (IQR 2.3), at 6° month 3.9 (IQR 1.5, p=0.002). Median BASFI decreased from 4.8 (IQR 2.7) to 4 (IQR 3.05, p=0.004) at 6° month. ASDAS reduced from 3.3 (IQR 1.71), to 1.45 (IQR 2.50, p=0.001) at 6° month of follow up. Median pain VAS dropped off from 7 at baseline (IQR 1,75) to 4 (IQR, p=0.001) at 6° month.

Of note, patients with advanced disease (ankylosis of the spine) reported a decrease in pain and morning stiffness, thus improving their quality of life. One patients switched therapy at 3 months due to partial response, one patient experienced an expected adverse event (low platelets count). Overall, no serious side effects were observed.

Conclusions. In this first real-life cohort of patients Secukinumab provided a reduction in signs and symptom of ankylosing spondylitis at week 6, proven to be effective regardless radiographic progression in AS and previous exposure to biologic therapy. The safety profile was comparable to previous studies and satisfying.

Keywords: *Ankylosing spondylitis, Real-life, Secukinumab.*



INDEX

APREMILAST IN ARTRITE PSORIASICA: PROFILO DEL PAZIENTE E DATI DI EFFICACIA DALL'ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P40

G. Crepaldi[1], P. Santino[1], G. Rovera[1], M. Saracco[1], C. Lomater[1]
[1]S.S.D. Reumatologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Scopo del lavoro. Apremilast rappresenta una nuova opportunità terapeutica per i pazienti affetti da Artrite Psoriasica (AP) e, nei trial clinici, si è dimostrato efficace e sicuro anche nei pazienti non responsivi a precedenti terapie (1, 2). Scopo del lavoro è stato quello di delineare le caratteristiche del paziente idealmente eleggibile alla terapia con Apremilast e valutarne l'efficacia e la safety nella pratica clinica.
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi ed analizzati retrospettivamente 17 pazienti con AP afferenti all'ambulatorio di Reumatologia del nostro Centro, trattati con Apremilast alla dose standard di 30 mg due volte al dì. Le caratteristiche dei pazienti al basale sono presentate come numero (%), media (DS) e mediana (range IQ). Dati di efficacia a 3 e 6 mesi di follow-up erano disponibili per 9 e per 4 pazienti rispettivamente. Per tutti i pazienti sono state valutate le seguenti variabili: numero di articolazioni dolenti e tumefatte su 68/66, valori di proteina C reattiva (PCR) e velocità di eritrosedimentazione (VES), VAS dolore e attività globale di malattia del paziente e del medico (PP, PtGA and PhGA). Sono stati poi calcolati Disease Activity index for PSoriatic Arthritis (DAPSA) e Disease Activity Score su 28 articolazioni - VES (DAS28-VES), quali indici compositi. I dati relativi alle misure di outcome sono stati registrati a ciascun time point e sono state calcolate le variazioni dei valori medi nel follow-up.
Risultati. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificativi CASPAR per AP e presentavano una malattia attiva. Le caratteristiche demografiche e cliniche dei pazienti al basale sono riportate in Tabella I. 11 pazienti (64,7%) hanno assunto Apremilast in monoterapia per intolleranza o controindicazione ai csDMARDs. 11 pazienti (64,7%) presentavano controindicazione ai bDMARDs per rischio infettivo (5 pazienti (45,5%)) o anamnesi oncologica (6 pazienti (54,5%)). 6 pazienti (35,3%) avevano fallito la terapia con due o più bDMARDs. A 3 e 6 mesi di follow-up si è evidenziato un trend in riduzione del DAS28 e del DAPSA medio (Fig. 1), sebbene tale differenza non raggiunga la significatività statistica a causa del numero esiguo di pazienti. 1 paziente ha interrotto il trattamento per flare assiale a 6 mesi, 1 paziente per inefficacia e 3 pazienti (37,5 %) per intolleranza gastrointestinale.
Conclusioni. La presenza di artrite ad interessamento periferico in moderata attività, una componente cutanea attiva, un precedente fallimento alla terapia con csDMARDs e la presenza di controindicazioni ai bDMARDs, rappresentano le caratteristiche principali del paziente eleggibile a terapia con Apremilast. Il farmaco anche nella pratica clinica si è dimostrato efficace in questa tipologia di pazienti, con tuttavia una significativa incidenza di intolleranza gastrointestinale.

Bibliografia
1. Schett G, et al. Arthritis Rheum. 2012; 64: 3156-67.
2. Edwards CJ, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1065-1073.

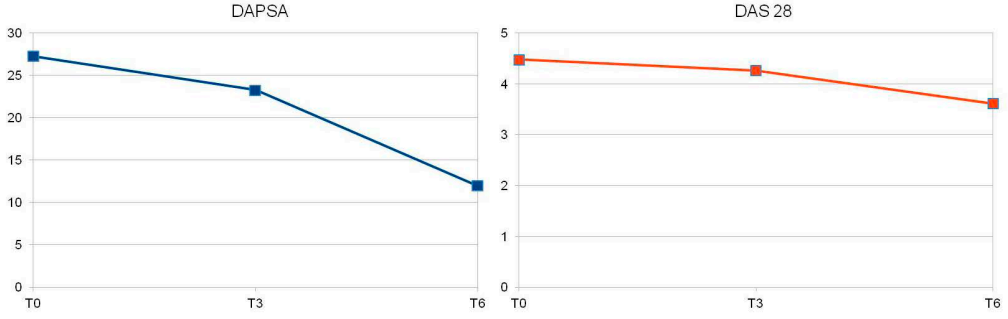
Keywords: *Artrite psoriasica, Risposta alla terapia, Patient profiling.*

Tabella I - Caratteristiche dei pazienti al basale.

Maschi, n (%)	3 (17,6)	Articolazioni dolenti, mediana (range IQ)(68)	9 (1-29)
Età, media (DS), anni	60,1 (13)	Articolazioni tumefatte, mediana (range IQ)(66)	2 (0-16)
Durata di malattia, media (DS), mesi	110 (83)	VAS attività paziente (0-10), mediana (range IQ)	7 (3-9,5)
Coinvolgimento periferico (poliarticolare), n (%)	17 (100)	VAS attività medico (0-10), mediana (range IQ)	5 (2-8)
Coinvolgimento assiale, n (%)	4 (23,5)	DAS28, media (DS)	4,47 (1,29)
Psoriasi, n (%)	9 (52,4)	DAPSA, media (DS)	27,2 (11.1)
Onicopatia, n (%)	3 (17,6)	csDMARDS in corso, n (%)	
Coinvolgimento entesitico/dattilitico, n (%)	8 (47,1)	Methotrexate	6 (35,3)
PCR, mediana (range IQ), mg/dl	0.4 (0-3,2)	altri csDMARDs	0 (0)
VES, mediana (range IQ), mm/h	22 (5-59)	Pregressi csDMARDS, n (%)	15 (88,2)
		Pregressi bDMARDS, n (%)	6 (35,3)

csDMARDs: conventional synthetic DMARDs; bDMARDS: biologic DMARDs

Figura 1 - Variazione del DAPSA e del DAS28 medio a 3 e 6 mesi nei pazienti con AP trattati con Apremilast.



INDEX

SPONDILITE ANCHILOSANTE IN MALATTIA DI CROHN TRATTATA CON SECUKINUMAB

P41

G. Crepaldi, G. Rovera, S. Rahimzadeh, C. Lomater
[1]S.S.D. Reumatologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

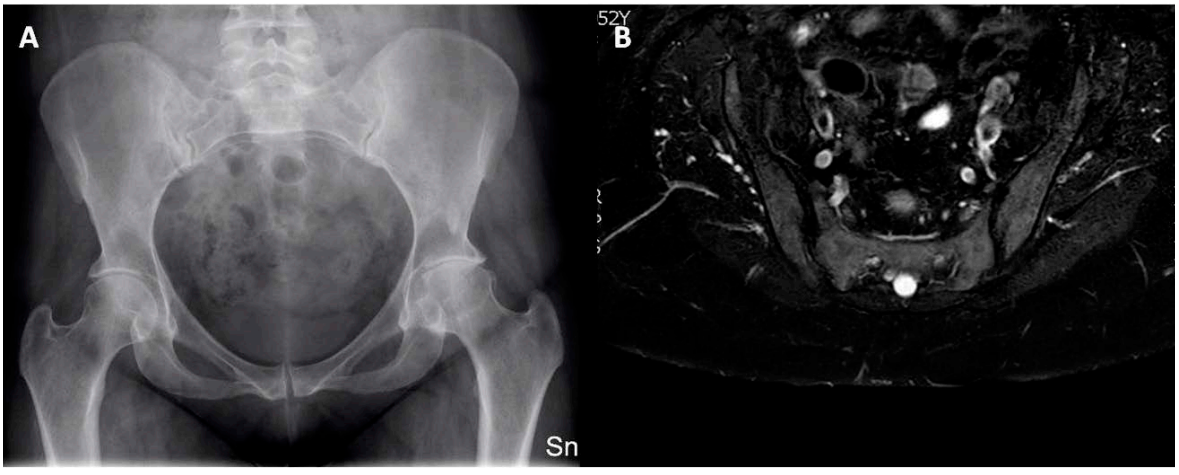
Introduzione. Artrite e spondiloartrite sono manifestazioni extraintestinali frequenti in corso di malattia infiammatoria cronica intestinale (MICI) (1). Dal punto di vista terapeutico gli anti-TNF si sono dimostrati efficaci nel trattamento della flogosi intestinale e della componente articolare (2). L'utilizzo di farmaci con altri meccanismi d'azione indicati per spondilite anchilosante (SA) ed artropatia psoriasica (AP) è oggetto di studio nei pazienti affetti da MICI con manifestazioni articolari.
Descrizione del caso. D.D.S., donna, 39 anni, giungeva alla nostra attenzione nel 2004 per lombalgia infiammatoria da più di 6 mesi; riferiva episodio di alvo diarroico con febbre nelle settimane precedenti. Nulla di rilevante nell'anamnesi familiare e personale a parte tiroidite autoimmune in terapia. All'E.O. si rilevava intensa dolorabilità sacroiliaca bilaterale, coxalgia sinistra e test di Schober 3,5 cm, assente artrite periferica o lesioni cutanee sospette per psoriasi. Agli ematici riscontro di elevazione della VES, HLA-B27 negativo, negativi coprocolturali, tamponi ed altri accertamenti infettivologici. Alla RX del bacino quadro di sacroileite bilaterale e segni di coinvolgimento della coxofemorale sinistra (Fig. 1A). Posta diagnosi di SA ed avviata terapia con FANS (Indometacina) e SSZ 2 g/die con risposta parziale. In considerazione dello scarso controllo della componente assiale veniva introdotta terapia con ETN 50 mg/sett con buona risposta per i successivi 3 anni. Nel 2008 riaccensione di sintomatologia spondilitica e ricomparsa di alterazioni dell'alvo per cui venivano eseguiti accertamenti che portarono alla diagnosi di Malattia di Crohn ileale (MC). Veniva quindi avviata terapia con IFX 5 mg/kg ogni 6 settimane con beneficio su entrambe le componenti. A maggio 2017 la paziente presentava riesacerbazione di sacroileite, accompagnata da alterazioni dell'alvo, coxalgia e gonartrite; inoltre riferiva progressivo peggioramento di ipoacusia bilaterale inquadrata come neurosensoriale. A seguito di ristadiazione endoscopica che documentava MC stabilizzata con residua lieve flogosi microscopica ileale, veniva avviata terapia con Secukinumab 150 mg con stabilità del quadro intestinale e netto beneficio clinico sulla spondiloartrite, confermato a controllo RMN a 8 mesi (Fig. 1B). Veniva associata terapia con MTX 15 mg/sett sc per la componente periferica e per l'aspetto intestinale.
Conclusioni. Le spondiloartriti sono patologie caratterizzate da ampia eterogeneità clinica e ancora di più quando si sviluppano nell'ambito di MICI. Secukinumab si è dimostrato efficace nel ridurre attività di malattia e progressione radiografica nelle spondiloartriti, mentre non ha dimostrato efficacia nella MC attiva, senza tuttavia risultare significativamente associato ad aumentato rischio di riesacerbazioni o nuova insorgenza di MICI. Pertanto, l'utilizzo di nuovi bersagli terapeutici può essere preso in considerazione in caso di inefficacia o controindicazione alla terapia con anti-TNF nei pazienti con spondiloartrite enteropatica.

Bibliografia

1. Salvarani C, et al. World Journal of Gastroenterology. 2009; 15: 2449-55.
2. Brakenhoff LKPM, et al. Gut. 2011; 60: 1426-35.

Keywords: *Spondilite anchilosante, Morbo di Crohn, Secukinumab.*

Figura 1 - A) Radiografia in proiezione AP del bacino alla diagnosi. Evidenza di quadro di sacroileite bilaterale di grado II a destra e III a sinistra, coinvolgimento della coxofemorale sinistra con erosioni ed artrosi secondaria. B) RMN del bacino sequenza T2 pesata STIR in corso di terapia con Secukinumab 150 mg, che mostra assenza di segni di sacroileite attiva.



INDEX

PREVALENZA E IMPATTO DELL'INTERESSAMENTO PODALICO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE E ARTRITE PSORIASICA: STUDIO OSSERVAZIONALE E TRASVERSALE

P42

M.S. Chimenti, G.L. Fonti, C. Di Domenico, P. Conigliaro, P. Triggianese, F. Sunzini, B. Krogler, E. Greco, R. Perricone
Università di Tor Vergata, Roma

Background. L'Artrite Reumatoide (AR) e l'Artrite Psoriasica (APs) sono patologie infiammatorie croniche a carattere progressivo potenzialmente debilitanti. Il coinvolgimento del piede è caratterizzato da danni a carico delle strutture pedidie con conseguente disabilità permanente.
Obiettivo. Scopo dello studio è stato quello di valutare la prevalenza dell'interessamento delle articolazioni di piede e caviglia nei pazienti affetti da AR e APs e quanto questo sia correlato alla riduzione della capacità funzionale.
Metodo. Sono stati arruolati prospetticamente (1° settembre 2017-30 novembre 2017) pazienti con AR e APs e prevalente interessamento podalico, seguiti presso la U.O.C. di Reumatologia dell'Università di Roma "Tor Vergata". Sono stati raccolti esame obiettivo e conta articolare, durata di malattia, BMI, terapia farmacologica, VES e PCR, indici di attività di malattia (VAS dolore, PGADA, HAQ, GH, CDAI, SDAI e DAPSA) e questionari piede-specifici (Lower Extremity Functional Scale (LEFS), 17-Italian Foot Function Index (17-IFFI)).
Risultati. Di un totale di 720 pz, 130 (18%) pazienti sono stati inclusi nello studio (65 pazienti con AR e 65 pazienti con APs) (Tab. I). 63.3% dei pazienti AR e 36.4% dei pazienti con APs presenta una disabilità "severa e/o molto severa" (HAQ AR: 1,15±0,85 e APs: 1,09±0,71). I pazienti con disabilità "severa e/o molto severa" sono inoltre i medesimi ad avere una durata di malattia superiore alla media del campione (Tab. II). Valori medi di VAS dolore, PGADA, GH sono risultati peggiori in AR rispetto alla APs (VAS AR

Tabella I - Caratteristiche demografiche della popolazione in studio.

	TOT (AR + PsA)	AR	PsA
Età	58.04 ± 12.73	60.31 ± 14.14	65.67 ± 12.02
Genere	93 F + 37 M	56 F + 9 M	37 F + 28 M
Diagnosi	130	65	65
Durata della malattia	12.76 ± 7.94	12.89 ± 7.65	12.63 ± 7.78
<5, n (%)	15 (11.5)	7 (46.7)	8 (53.3)
5-10, n (%)	46 (35.4)	22 (47.8)	24 (52.2)
>10, n (%)	69 (53.1)	36 (52.2)	33 (47.8)
Malattia attiva, n (%)	24	13 (54.2)	11 (45.8)
VES +, n (%)	26	16 (61.5)	10 (38.5)
PCR +, n (%)	23	12 (52.2)	11 (47.8)

HAQ	TOT (AR + PsA)	AR	PsA
0-1	12.5	12.7	12.4
1-2	13.2	12.7	13.6
2-3	12.7	13.7	10.3

Tabella II

	TOT (AR + PsA)	AR	PsA
VAS	55.04 ± 27.18	54.1 ± 28.0	56.0 ± 26.5
PGADA	52.19 ± 0.79	51.8 ± 27.6	52.5 ± 27.7
GH	51.04 ± 24.01	49.7 ± 24.0	52.4 ± 24.1

Tabella III

	TOT (AR + PsA)	AR	PsA
LEFS	39.2 ± 19.6	40.1 ± 21.6	38.4 ± 17.5
17-IFFI	56.7 ± 53.8	52.4 ± 29.9	61.0 ± 70.0
- Dolore	29.3 ± 14.4	28.7 ± 14.9	30.0 ± 14.1
- Disabilità	49.4 ± 28.7	47.7 ± 30.3	51.1 ± 27.1
- Limitazione	10.7 ± 9.1	11.8 ± 9.8	9.6 ± 8.3

Tabella IV

Indice di Pearson	TOT (AR + PsA)	AR	PsA
HAQ + LEFS	**0.74** **forte**	**0.80** **forte**	**0.70** **forte**
17-IFFI + LEFS	0.39 debole	**0.85** **forte**	0.22 debole
LEFS + Dolore	0.67 moderata	0.72 forte	0.61 moderata
LEFS + Disabilità	**0.77** **forte**	**0.82** **forte**	**0.71** **forte**
LEFS + Limitazione	0.66 moderata	**0.79** **forte**	0.51 moderata
HAQ + 17-IFFI	0.33 debole	**0.71** **forte**	0.21 debole
HAQ + Dolore	0.55 moderato	0.59 moderato	0.53 moderato
HAQ + Disabilità	0.69 moderato	0.69 moderato	**0.71** **forte**
HAQ + Limitazione	0.61 moderato	**0.70** **forte**	0.47 moderato

Tabella V

INDEX

vs VAS APs: 54.1±28 vs 56 ±26.5; PGADA AR vs PGADA APs: 51.8±27.6 vs 52.5±27.7; GH AR vs GH APs: 49.7±24 vs 52.4±24.1) (Tab. III). Il valore assoluto di 17-IFFI e le componenti dolore e disabilità si sono dimostrati mediamente più alti nel gruppo APs, mentre la limitazione funzionale ha un valore medio più spiccato nella AR (17-IFFI AR vs 17-IFFI APs: p=0.5), a dimostrazione che nella AR si ha un interessamento articolare più grave, mentre nella APs prevale la sintomatologia dolorosa da interessamento dei tessuti molli periarticolari, con conseguente disabilità motoria (Tab. IV). È stata osservata una forte relazione tra il variare del punteggio LEFS e l'HAQ (AR: p<0,0001; APs: p<0,0001), e tra LEFS e disabilità-17-IFFI (AR: p=0,26; APs: p=0,0019), avvalorando l'ipotesi che la disabilità funzionale possa essere influenzata dalle problematiche podaliche tipiche di AR e APs (Tab. V).

Conclusioni. Questo studio suggerisce come le problematiche podaliche possano compromettere la qualità di vita dei pazienti. Sarebbe quindi necessario includere nella gestione del paziente la valutazione del piede e ottimizzare un protocollo terapeutico che permetta di gestire l'interessamento podalico nel percorso di cura. É auspicabile in futuro valutare come tali problematiche possano influenzare anche l'outcome terapeutico di questi pazienti.

Keywords: ***S****pondiloartrite, Disabilità, Deformazioni.*

INDEX

EFFICACIA E SICUREZZA DI APREMILAST IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA

P43

L. Della Valle, R. Sordilllo, E. Celletti, E. Sabatini, M. Di Penta, M. Toscano, F. Cipollone
Clinica Medica, Università G. d'Annunzio, Chieti

Scopo dello studio. L'artrite psoriasica è un'artropatia infiammatoria cronica immunomediata che richiede spesso un approccio multidisciplinare e può determinare danni anatomico-funzionali invalidanti per la qualità di vita. Si caratterizza per l'eterogeneità clinica (dattilite, sinovite, entesite, spondilite) e la variabilità del decorso clinico. Quando la terapia con DMARDb risulti inappropriata o fallisca si può prendere in considerazione un DMARDts come apremilast. Apremilast è un inibitore orale a basso peso molecolare della fosfodiesterasi 4 (PDE4). L'inibizione della PDE4 aumenta i livelli intracellulari di c-AMP che determinano la down regulation della risposta infiammatoria riducendo l'espressione di citochine proinfiammatorie come TNF-, IL-23, IL-17, aumentando i livelli di citochine antinfiammatorie come IL-10.
Materiali e Metodi. Presso il nostro Ambulatorio di Reumatologia, nel periodo da febbraio 2017 a febbraio 2018, 13 pazienti (11 femmine e 2 maschi) di età compresa tra 45 e 85 anni, hanno iniziato terapia con apremilast 30 mg bid previa titolazione. Erano in terapia precedente con DMARDcs e DMARDb sospesi per intolleranza o inefficacia. In 7 pazienti la scelta del farmaco è stata dettata dal fatto che avevano una storia di neoplasia recente e in 2 pazienti di infezioni (tubercolosi latente ed Herpes zoster recidivante). Dalla letteratura si evince come l'impiego di apremilast non determini un aumentato infettivo o di sviluppo di neoplasie. Sono stati valutati: conta articolare 28 e 44, DAS28 e 44, VAS dolore, SF36 ai tempi 0, 1, 3 e 6 mesi.
Risultati. Sebbene,7 pazienti abbiano sospeso la terapia: 3 per inefficacia e 4 per reazioni avverse (cefalea, diarrea, nausea, vomito), nei restanti 6 pazienti, si sono registrati una riduzione media della VAS del 19% a 6 mesi rispetto al basale, un miglioramento del 3,3% per la conta delle articolazioni dolenti 44 e del 71% per le articolazioni tumefatte, una riduzione della media del DAS28 dell'11,7%. Si sono avuti, inoltre miglioramenti in termini di qualità di vita e funzionalità fisica.
Conclusioni. L'utilizzo di apremilast è risultato vantaggioso nei pazienti con comorbidità, pregressa storia di neoplasie e di infezioni con controindicazione o fallimento ai precedenti DMARD. Tuttavia, occorrono maggiori studi in real-life per confermarne l'efficacia ed individuare il target migliore di paziente. Nei trials registrativi sono stati esclusi pazienti con fallimento a più di 3 DMARDcs e a più di un DMARDb e l'efficacia maggiore del farmaco sembra essere registrata in pazienti che non hanno mai effettuato terapia biologica.

Keywords: *Artrite psoriasica, Apremilast, Tollerabilità.*

INDEX

INUSUALE EFFETTO COLLATERALE DA ADALIMUMAB IN ARTROPATIA PSORIASICA

P44

L. Castelnovo[1], P. Faggioli[1], A. Tamburello[1], A.G. Gilardi[1], A.M. Lurati[2], K.A. Re[2], D. Mazzocchi[2], M.G. Marrazz[2], A. Mazzone[1]
[1]Medicina Interna, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Legnano;
[2]Reumatologia, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Magenta, Milano

Introduzione. È stata occasionalmente segnalata l'insorgenza di sarcoidosi nei pazienti in trattamento con anti-TNF; d'altra parte vi sono anche molti reports che mostrano l'efficacia di tali farmaci nel trattamento delle malattie granulomatose come la sarcoidosi non rispondenti a terapia convenzionale.
Case Report. Riportiamo il caso di un paziente affetto da artrite psoriasica dal 2005 che ha sviluppato, durante la terapia con adalimumab (ADA), una sarcoidosi polmonare particolarmente aggressiva. Il paziente, già trattato con MTX, quindi con CYS era in trattamento con ADA in monoterapia dal 2016, dopo la comparsa di artrite assiale e periferica. La terapia con ADA è risultata efficace e mantenuta in modo coerente, ad eccezione di breve periodo di sospensione in occasione di meniscectomia selettiva del ginocchio destro per lesione sportiva. Alla ripresa della terapia comparivano dispnea ed interstiziopatia, documentata da Rx e successiva TCHR toracica. Le terapie empiriche antibiotiche risultavano inefficaci pertanto veniva sottoposto a broncoscopia con BAL che documentava un quadro di alveolite linfocitaria a seguito della quale avviva prednisone 25 mg/die, senza beneficio alcuno sulla dispnea che dopo un mese di terapia si riacutizzava in associazione a tachicardia e anomalie EGC-grafice. Pertanto alla luce del peggioramento TC, eseguiva biopsia transbronchiale con diagnosi istologica di infiammazione granulomatosa gigantocellulare non necrotizzante compatibile con sarcoidosi. La ricerca di altre localizzazioni da sarcoidosi è risultata negativa. Veniva aumentata la terapia con prednisone alla dose di 1 mg/kg/die con tapering lento, con beneficio immediato. Il paziente alla dose di prednisone 12,5 mg/die appariva in remissione clinica per la patologia polmonare, tuttavia ricomparivano a tale dosaggio artralgie e lesioni cutanee di tipo psoriasi guttata, invertita e a placche. Pertanto si è deciso di avviare secukinumab con buona risposta clinica sulla e sull'artrite.
Conclusioni. nonostante ADA come altri anti-TNF venga impiegato con successo nel trattamento delle malattie granulomatose croniche e nella sarcoidosi refrattaria, ci sono alcune segnalazioni riguardanti lo sviluppo di sarcoidosi o altre forme granulomatose in terapia con tali farmaci. Da una revisione della letteratura appaiono 50 casi di sarcoidosi associati ad anti-TNF, con miglioramento dal trattamento con corticosteroidi. La genesi di tale ADR non appare ancora chiara, molte ipotesi sono state formulate ed è possibile che questo possa essere attribuibile ad uno squilibrio citokinico indotto dagli anti-TNF, che tuttavia avrebbero una funzione destabilizzante le forme granulomatose.

Keywords: *Artropatia psoriasica, Adalimumab, Sarcoidosi.*

INDEX

VALUTAZIONE DEGLI AUTOANTICORPI ANTI-DFS70 NELL'ARTRITE REUMATOIDE E NELLE SPONDILOARTRITI

P45

T. Carbone[1], C. Esposito[1], G. Tramontano[1], M. Gilio[1], A.A. Padula[1], V. Pafundi[2], S. D'Angelo[1,3]
[1]IReL, Istituto Reumatologico Lucano, Ospedale San Carlo, Potenza;
[2]Laboratorio di Immunopatologia, Ospedale San Carlo, Potenza; [3]Fondazione Basilicata Ricerca Biomedica (BRB), Potenza

Scopo del lavoro. Gli autoanticorpi anti-dense fine speckled (DFS70) sono caratterizzati da una frequente associazione negativa con le malattie reumatologiche autoimmuni (MRA) ed una maggiore prevalenza in soggetti apparentemente sani. L'Artrite Reumatoide (AR) e le Spondiloartriti (SpA) sono le patologie reumatologiche infiammatorie con maggiore prevalenza nella popolazione generale. Scopo di questo studio è valutare la prevalenza degli anti-DFS70 in due coorti di pazienti (pz) rispettivamente affetti da AR e SpA e valutarne le manifestazioni cliniche associate.
Materiali e Metodi. Sono stati reclutati in maniera consecutiva pz affetti da AR (n=51, M=7, F=44, età media =55.4±11.8 anni; durata media di malattia =209.6±128.6 mesi), classificati secondo i criteri ACR 2010 e pz affetti da SpA (n=49, M=33, F=16; età media =52±14 anni; durata media di malattia =233.1±128.0 mesi), di cui: 24 con diagnosi di Artrite Psoriasica (PsA), classificati secondo i criteri CASPAR 2006; 19 affetti da SpA indifferenziata (USpA), classificati secondo i criteri ASAS 2011; 6 con diagnosi di Spondilite Anchilosante (SA), classificati secondo i criteri di New York 1984. La ricerca degli anti-DFS70 è stata eseguita mediante immunofluorescenza indiretta e successivamente confermata con Immunoblotting. I dosaggi degli anticorpi anti-Peptidi Ciclici Citrullinati (CCP) e del Fattore Reumatoide (FR) sono stati eseguiti con metodica automatizzata EliA. In accordo al protocollo di studio, di tutti i partecipanti sono stati raccolti i dati demografici e clinici.
Risultati. La prevalenza degli anti-DFS70 è stata riscontrata del 5.9% (3/51) nella coorte dei pz con AR e del 4.1% (2/49) in quella dei pz con SpA. La prevalenza non è risultata statisticamente differente tra i due gruppi analizzati (p>0.05). Nell'ambito del gruppo AR, nessuna differenza statisticamente significativa è stata rilevata tra i pz anti-DFS70 positivi e negativi in termini di ratio femmine/maschi (F/M, 2/3 vs 42/48, p>0.05), età media (52.3±11.9 vs 55.6±11.9, p>0.05) e durata di malattia (292.0±151.9 vs 202.9±126.6, p>0.05). Al contrario, nella coorte SpA, sebbene non ci siano differenze significative per i dati di prevalenza degli anti-DFS70 nei sessi (F/M, 1/2 vs 15/47, p>0.05) e durata di malattia (192.0±33.9 vs 236.5±132.7 mesi, p>0.05), è risultata un'età media più alta nei pz anti-DFS70 positivi rispetto ai pz anti-DFS70 negativi (71.0±2.8 vs 51.4±13.7 anni, p<0.05). Nessun caso di positività è stato riscontrato in soggetti con diagnosi di SA. Le principali caratteristiche sierologiche e cliniche dei pz anti-DFS70 positivi sono riportate in tabella I.
Conclusioni. La nostra indagine rappresenta il primo studio che analizza la prevalenza e le associazioni cliniche degli autoanticorpi anti-DFS70 nelle SpA ed uno dei pochi nell'AR. La prevalenza osservata nella nostra casistica di pz AR risulta maggiore rispetto a quanto riportato da studi precedenti.

Keywords: *Artrite reumatoide, Spondiloartriti, DFS70.*

Tabella I - Caratteristiche cliniche e sierologiche dei pazienti anti-DFS70 positivi.

	Diagnosi	*Anti-CCP*	*FR*	*HLA-B27*	*Manifestazioni extra-articolari*	*Comorbidità*
Pz 1	AR	-	-	*nd*	Nessuna	IA
Pz 2	AR	+	+	*nd*	Nessuna	Endometriosi
Pz 3	AR	+	+	*nd*	Fibrosi polmonare	OP, IA, HBV, DM, Dislipidemia
Pz 4	PsA	*nd*	*nd*	+	Eritema nodoso	Tireopatia autoimmune
Pz 5	USpA	*nd*	*nd*	-	Nessuna	BPCO, IA

Pz, Paziente; CCP, Peptidi Ciclici Citrullinati; FR, Fattore Reumatoide; IA, Ipertensione Arteriosa; OP, Osteoporosi; DM, Diabete Mellito; BPCO, Broncopneumopatia Cronica Ostruttiva; nd, non determinato.

INDEX

COINVOLGIMENTO OCULARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA MODERATA-SEVERA: UNO STUDIO OSSERVAZIONALE TRASVERSALE

P46

C. Canofari[1], M.S. Chimenti[1], P. Conigliaro[1], F. Sunzini[1], P. Triggianese[1], G. Draghessi[2], F. Ambrifi[2], A. Salandri[2], M. Cesareo[2], R. Perricone[1]

[1]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [2]Unità di Oftalmologia Dipartimento di Medicina Sperimentale e Chirurgica Università Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (AP) è una malattia infiammatoria cronica articolare tipicamente associata a diverse comorbidità. L' uveite è la manifestazione oculare più conosciuta nei pazienti con AP mentre le alterazioni retiniche e la secchezza oculare necessitano ancora di una precisa caratterizzazione. Lo scopo dello studio è stato quello di analizzare alterazioni retiniche subcliniche e secchezza oculare in una coorte di pazienti con AP naive a trattamenti biologici.
Materiali e Metodi. In tale studio osservazionale trasversale, sono stati valutati pazienti con AP senza un coinvolgimento oculare clinicamente evidente (Gennaio 2017 - Dicembre 2017). I parametri presi in considerazione sono stati: attività di malattia articolare e gli indici di flogosi (VES e PCR). La valutazione dei test lacrimali, funzionale e morfologica oculare comprendeva: l'ocular surface disease index (OSDI), Schirmer test, BUT, la tomografia ottica computerizzata spectral-domain (SD-OCT), la standard automated perimetry (SAP, misurata come mean deviation - MD e pattern standard deviation - PSD), e fundus perimery (FP). I risultati sono stati paragonati a quelli di 24 controlli sani di pari età e sesso (CTR).

Figura 1

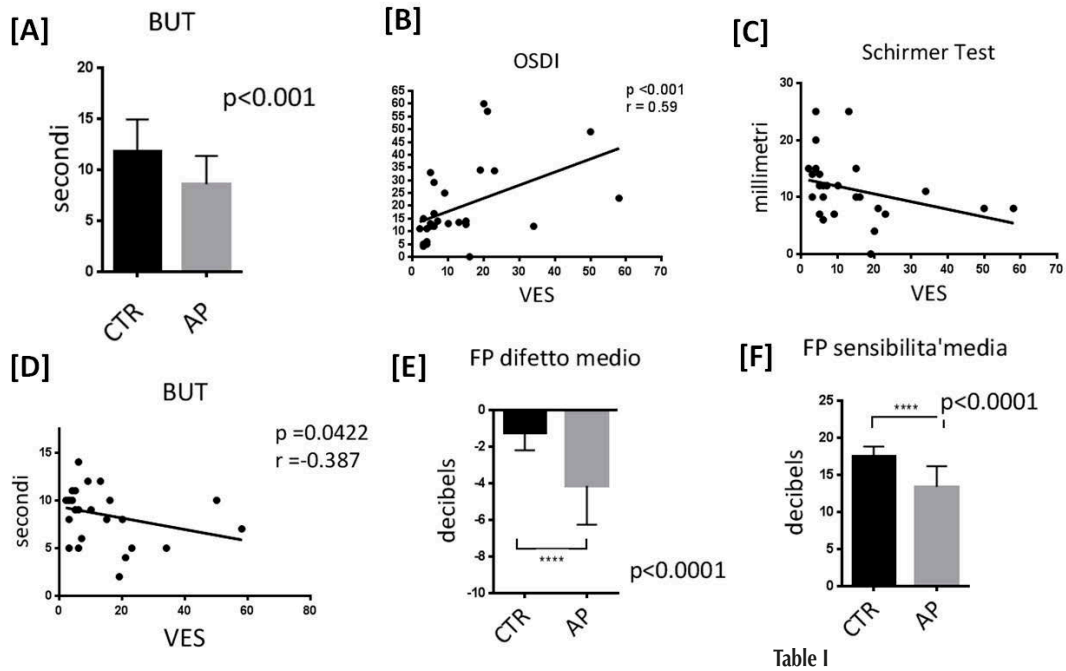


Table I

	CTR (29)	AP (24)
Eta' (anni)	47.6±15	52.7±13.3
Sesso F (%)	14 (58%)	10 (24%)
Durata di malattia (mesi)	NA	63 ± 72.1
VES	NA	13.2 ± 13.9
PCR (mg/L)	NA	0.52 ± 1.05
DAS 44	NA	2.1± 0.6
DAPSA	NA	23.8±20.8
CPDAI	NA	3.82± 1.36
PDN cumulativo (mg)	NA	48.2± 123

INDEX

Risultati. Sono stati valutati 58 occhi di 29 pazienti con AP (21 donne e 8 uomini; età 52.7±13.3) e 48 occhi di soggetti sani (14 donne e 10 uomini; età 47.6±15). La maggioranza dei pazienti con AP (90%) hanno mostrato un normale Schirmer test, un OSDI alterato in un 55.2% e BUT alterato nel 65%. Sono stati osservati nei pazienti con AP ridotti livelli di BUT rispetto ai CTR ($p<0.001$, Fig. 1A). La VES è risultata positivamente correlata con l'OSDI ($p<0.001$, $r=0.6$, Fig. 1B), e negativamente correlata con lo Schirmer test ($p=0.005$, $r=-0.5$, Fig.1C) e il BUT ($p=0.04$, $r=-0.4$, Fig. 1D). Nei pazienti con AP, la SAP ha mostrato valori più bassi di MD ($p<0.0001$) e un più alto PSD ($p=0.004$) rispetto ai CTR. La PSD è positivamente correlata con la VES ($p=0.01$; $r=0.5$) e la PCR ($p=0.001$; $r=0.4$). Il difetto medio e la sensibilità media calcolati con la FP sono risultati più bassi nei pazienti con AP vs CTR ($p<0.0001$ per entrambe le correlazioni, Fig. 1E-F) e negativamente associati all'età ($p=0.03$ $r=-0.4$ per entrambe le correlazioni, Fig. 1G-H).
L'SD-OCT nel polo posteriore non ha mostrato differenze dello spessore retinico tra i due gruppi.

Conclusioni.
È stato dimostrato un difetto di qualità del film lacrimale nei pazienti con AP. La correlazione tra la VES e i test di secchezza oculare può essere giustificato dalla stretta connessione tra infiammazione sistemica e sindrome sicca. I pazienti con AP hanno mostrato una ridotta sensibilità retinica alla SAP e alla FP. Ad oggi questo è il primo studio che valuta l'aspetto funzionale e morfologico oculare nei pazienti con AP.

Keywords: *Artrite psoriasica, Occhio, Infiammazione.*

INDEX

VALUTAZIONE DEL GRADO DI RIGIDITÀ DEI GROSSI VASI ARTERIOSI IN UN GRUPPO DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA IN PROLUNGATA ATTIVITÀ MINIMA DI MALATTIA

P47

F. Bozzao, M. Rovina, N. Colapietro, K. Giraldi-Smitova, S. Bettio, F. Fischetti
Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste, ASUITS, Trieste

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (AP) determina un aumento del rischio cardiovascolare sia per un aumento della prevalenza dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare sia per un aumento della rigidità dei grossi vasi arteriosi (AS, arterial stiffness). L'AS è un ormai riconosciuto fattore di rischio cardiovascolare indipendente e correla con un aumento della velocità dell'onda di polso (Pulse Wave Velocity, PWV) e una riduzione del tonoSEVR (tonometric subendocardial viability ratio). Scopo del presente lavoro è di andare a valutare se in un gruppo selezionato di pazienti affetti da AP, privi dei tradizionali fattori di rischio cardiovascolare, uno stato di prolungata attività minima di malattia (minimal disease activity, MDA) correli con un miglioramento dei parametri di stima dell'AS.
Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 11 pazienti (6 maschi e 5 femmine; età media 50,8 anni; range 40-65 anni) affetti da AP, diagnosticata secondo i criteri CASPAR. Sono stati esclusi pazienti con fattori di rischio cardiovascolare e con la forma di AP ad interessamento assiale; in 9 pazienti su 11, vi era una storia di dermatite psoriasica di lunga durata (durata mediana di malattia: 31 anni). È stata effettuata determinazione della PWV carotido-femorale e del tonoSEVR prima dell'inizio della terapia con sDMARD, mediante un tonometro arterioso PulsePen (Diatecne Srl, Milano); in 8 pazienti i parametri sopra citati sono stati rilevati nuovamente a 18 mesi, mentre è ancora in corso la rilevazione a 48 mesi. Sono stati anche reclutati 22 pazienti di controllo, con valori pressori e indici di massa corporea sovrapponibili a quelli dei pazienti con AP (11 maschi e 11 femmine; età media 51,3 anni; range 41-67). Tutti gli 11 pazienti con AP hanno raggiunto una stabile MDA dopo circa 4-8 mesi dall'introduzione del sDMARD.
Risultati. Prima dell'inizio del sDMARD, la PWV carotido-femorale era significativamente superiore nel gruppo di pazienti affetti da AP rispetto al gruppo di controllo (mediana: 8,667 m/s vs 6,963 m/s; $p<0.02$), mentre il tonoSEVR era significativamente inferiore (mediana: 1,44 vs 1,50; $p<0,05$). La PWV carotido-femorale non si era modificata in maniera statisticamente significativa a 18 mesi dalla diagnosi, nonostante il significativo miglioramento degli indici di attività di malattia (DAS28; DAPSA; PASI) e il raggiugimento di una stabile MDA. Non si era inoltre dimostrata una correlazione statisticamente significativa tra indici di flogosi (VES e PCR) e PWV carotido-femorale. Dai dati preliminari relativi al ricontrollo a 48 mesi sembrano confermarsi dei valori invariati di PWV carotido-femorale.
Conclusioni. Già nelle sue fasi d'esordio l'AP sembra associarsi a valori di AS stabilmente aumentati, che non vanno incontro a significative modifiche nonostante il raggiungimento di uno stato prolungato di MDA. L'infiammazione cronica nelle fasi pre-cliniche di malattia e una pre-esistente dermatite psoriasica di lunga durata possono essere considerate delle possibili cause.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Arterial stiffness, Minimal disease activity.*

INDEX

OBESITÀ E ARTRITE PSORIASICA: LA REMISSIONE È PIÙ LONTANA P48

D. Birra, D. Peluso, E. De Lorenzis, G. Tanti, G. Natalello, D. Bruno, L. Gigante, B. Tolusso, S. Alivernini, G. Ferraccioli, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. L'obesità è un importante fattore di rischio nelle patologie infiammatorie croniche. Scopo del lavoro è valutare la distribuzione delle classi di Body Mass Index (BMI) e l'influenza del BMI sull'attività di malattia e sulla possibilità di raggiungere la remissione in artrite psoriasica (PsA).
Materiali e Metodi. Sono stati valutati i pazienti con PsA secondo i criteri CASPAR afferenti al nostro centro. È stato considerato come inizio dell'osservazione l'ultimo cambio di terapia, ovvero l'inizio dell'ultimo farmaco biotecnologico(bDMARD) per i pazienti in terapia con bDMARDs e l'ultimo cambio di farmaco convenzionale (csDMARD) per i pazienti in terapia con csDMARD, mentre come termine l'ultimo follow-up (FU medio 46 mesi, range 6-125). Sono state valutate caratteristiche cliniche della malattia, indici clinimetrici, BMI, comorbidità, terapia e raggiungimento della remissione intesa come Minimal Disease Activity (MDA), Dapsa <4 (DAPSA-REM) e Very Low Disease Activity (VLDA) (2, 3).
Risultati. Sono stati valutati 310 pazienti, di cui 115 (37.1%) normopeso, 119(38.4%) sovrappeso, 49 (15.8%) obesi e 27 (8.7%) grandi obes i(BMI>35). I pazienti normopeso erano più giovani dei pazienti sovrappeso e obesi (54.2±13.4, 61.4±11.7 60.1±11.3, 60.4±11.0, rispettivamente, p<0.001), e con un più precoce esordio dell'artrite (p=0.02). I due sessi erano ugualmente rappresentati nei vari gruppi, ad eccezione dei grandi obesi dove vi era una maggiore prevalenza del sesso femminile (74.1%). I 4 gruppi non differivano per la durata del follow-up, le caratteristiche di malattia, il numero di articolazioni dolenti e VASdolore, mentre nei pazienti con BMI più elevato si osservavano al basale un maggior numero di articolazioni tumefatte (p=0.035), più alti valori di VGAMpz (p=0.039) e DAPSA (p=0.027). Le percentuali di pazienti trattati con bDMARDs erano sovrapponibili nelle quattro classi di BMI (rispettivamente 46.1% vs 41.5% vs 36.7% vs 48.1%, p=ns). Nel corso del follow-up si è osservato un maggiore e più precoce tasso di remissione sia DAPSA (log rank p<0.001, Breslow p<0.001), MDA (log rank p<0.001, Breslow p<0.001) che VLDA (log rank p<0.001, Breslow p<0.001) nei pazienti normopeso rispetto agli altri 3 gruppi di confronto, sia nei pazienti in csDMARDs che nei pazienti trattati con bDMARDs. Tuttavia l'utilizzo del farmaco biotecnologico consentiva la remissione negli obesi e grandi obesi in una percentuale di pazienti superiore di almeno del 15% (range 19.5%-25.6%) rispetto ai pazienti obesi e grandi obesi in cDMARD.
Il BMI è risultato un fattore predittivo indipendente, insieme ad età più giovane e sesso maschile, nell'analisi di regressione logistica, per il raggiungimento sia di MDA (OR 0.93 IC 0.89-0.98) che DAPSA-REM (OR 0.94, IC 0.89-0.99).
Conclusione. Lo stato di normopeso si associa ad una maggiore possibilità di raggiungere la remissione nel paziente con artrite psoriasica. Non solo l'obesità, ma anche uno stato di sovrappeso, si associano ad una prognosi peggiore e ad un maggior intervallo di tempo necessario per ottenere la remissione.

Keywords: *Artrite psoriasica, BMI, Remissione.*

INDEX

EFFICACIA A BREVE TERMINE DI SECUKINUMAB IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE: RISULTATI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P49

F. Bergossi, F. Furini, E. De Stefani, I. Farina, E. Galuppi, G. Ciancio, M. Govoni
[1]*U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera, Universitaria Sant'Anna; Dipartimento Scienze Mediche, Ferrara*

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia e la safety di secukinumab (SCK) in una serie di pazienti con artrite psoriasica (Aps) e spondiloartrite assiale (ax-SpA) afferiti consecutivamente presso l'ambulatorio dedicato alle Spondiloartriti del nostro centro.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti con Aps (criteri CASPAR) e ax-SpA (criteri ASAS2009) che hanno iniziato SCK da gennaio 2017 ad aprile 2018. Sono stati raccolti dati anamnestici, laboratoristici (VES e PCR), clinici e terapeutici. Per l'Aps sono stati valutati: numero di articolazioni dolenti (TJC 68/68), tumefatte (SJC 66/68), patient global assessment (PtGA 0-10), patient pain (PP 0-10), entesiti (indice LEI), dattiliti (0-10), al basale e a 3, 6 e 12 mesi. In tutti i pazienti (Aps e ax-SpA) sono stati calcolati BASDAI e ASDAS-PCR.
Risultati. Sono stati arruolati 20 pazienti, 15 con Aps (F/M: 7/8; età media: 57,2±13,39 anni; durata di malattia: 13,4±10,48 anni), 5 con ax-SpA (F/M: 2/3; età media: 53±5,05 anni; durata di malattia: 22,8±11,14 anni).
15/15 pazienti con Aps avevano assunto precedenti cDMARDs (13 MTX, 3 LEF, 9 CYA, 5 SSZ). 3 erano naïve ai farmaci biologici, 6 hanno iniziato SCK in II linea, 5 III linea, 1 IV linea biologica. 6 avevano assunto ADA (4 I linea, 2 II linea); 9 ETA (6 I linea, 2 II linea, 1 III linea); 2 IFX I linea; 1 UST II linea; 1 Apremilast II linea. SCK è stato prescritto con MTX in 6 pazienti. 7 pazienti hanno un follow-up da inizio SCK <3 mesi; 12 di 3 mesi (T3); 4 di 6 mesi (T6).
3/5 pazienti con ax-SpA avevano assunto precedenti cDMARDs (2 MTX, 1 CYA, 3 SSZ). 1 era naïve ai farmaci biologici, 2 hanno iniziato SCK in II linea, 1 III linea, 1 V linea biologica. 4 avevano assunto ADA (3 I linea, 1 III linea); 1 IFX I linea; 1 ETA II linea; 1 GOL II linea; 1 UST IV linea. 1 paziente ha un follow-up da inizio terapia <3 mesi; 4 di 3 mesi (T3); 4 di 6 mesi (T6); 1 di 12 mesi (T12).
La durata media di terapia con SCK è 7,24±5,26 mesi. 1/20 pazienti l'ha sospeso per comparsa di edema del volto 5 giorni dopo la 6° somministrazione.
Le tabelle riportano dati a T0, T3 e T6.
Conclusioni. Limitatamente al ristretto numero di pazienti ed al breve periodo di follow-up, SCK è risultato efficace in entrambi i gruppi (Aps e ax-Spa). Riguardo alla safety è risultato ben tollerato, in assenza di rilevanti eventi avversi. È necessario un ampliamento della casistica e il proseguimento del follow-up per consolidare i dati nella real life.

Keywords: *Artrite psoriasica, Spondiloartrite, Secukinumab.*

Tabella I - Variabili cliniche e clinimetriche di pazienti con Aps.

	T0 (15 pz)	*T3 (12 pz)*	*T6 (8 pz)*
Articolazioni dolenti/68 (media±DS)	4,53 (±4,17)	0,75 (±0,71)	0,25 (±0,5)
Articolazioni tumefatte/66 (media±DS)	3 (±2,80)	1,25 (±1,91)	0
DAPSA (media±DS)	20,51 (±10,86)	7,86 (±5,33)	9,05 (±6,28)
Entesiti (LEI) (media±DS)	1,71 (±1,73)	0,29 (±0,76)	0
Dattiliti (0-10) (media±DS)	0,21 (±0,43)	0	0

Tabella II - Variabili cliniche e clinimetriche di pazienti axial-SpAk.

	T0 (5 pz)	*T3 (4 pz)*	*T6 (4 pz)*
BASDAI (media±DS)	6,6 (±2,09)	2,57 (±0,75)	2,93 (±2,46)
ASDAS-PCR (media±DS)	3,71 (±0,84)	1,98 (±0,11)	2,31 (±0,87)

INDEX

VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA DELLE ENTESI DISTALI DEI TENDINI PATELLARI IN PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILO-ENTESO-ARTRITE ENTEROPATICA

P50

A. Batticciotto[1], G. Prato[2], M. Antivalle[2], M.C. Ditto[3], M. Agosti[2], E. Cumbo[2], F. Rigamonti[2], R. Talotta[2], A. Cappelli[1], L. Steidl[1], F. Atzeni[4], P. Sarzi-Puttini[2]

[1]Ospedale di Circolo, Fondazione Macchi ASST Settelaghi, Varese; [2]Ospedale L. Sacco ASST FBF-Sacco, Milano; [3]Azienda Ospedaliera Città della Salute e della Scienza, Torino; [4]Università degli Studi di Messina

Scopo del lavoro. Diversi studi hanno dimostrato come la metodica ultrasonografica (US) sia capace di valutare alterazioni acute e croniche a livello delle entesi dei pazienti affetti da Spondilo-enteso-artrite (SpA) addirittura in alcuni subsets subclinici (1, 2). Scopo del lavoro è stato valutare la prevalenza di alterazioni ultrasonografiche a livello delle entesi distali del tendine patellare in pazienti affetti da Spondilo-entesoartrite enteropatica.

Materiali e Metodi. Ventidue pazienti consecutivi affetti da SpA enteropatica (12 affetti da Morbo di Crohn, 10 da colite ulcerosa; 8 Donne e 14 Uomini; età media 18-72 anni; durata media di malattia 10,1 anni con range 4-21 anni) e 18 controlli sani sovrapponibili per età e sesso sono stati valutati ultrasonograficamente (ESAOTE MyLAB 70 6-18 MHz linear array transducer) secondo lo score validato Madrid Sonographic Enthesis Index (MASEI). Le variabili cliniche e clinimetriche sono state valutate secondo pratica clinica.

Risultati. L'analisi delle alterazioni ultrasonografiche rilevate a livello delle entesi distali di 44 tendini patellari confrontate con 36 entesi dei controlli sani ha evidenziato una maggior prevalenza di lesioni elementari quali disomogeneità ecostrutturale (77,3% vs 33,3%; p=0,0001), ispessimento strutturale (86,4% vs 66,7%; p=0,03), positività power Doppler (36,3% vs 16,7%; p=0,04), presenza di calcificazioni (38.6% vs 16.7%; p=0.03) e di alterazioni erosive (18.8% vs 0%; p=0.007).

La contemporanea presenza di ispessimento, disomogeneità ecostrutturale e positività power Doppler suggestiva per entesite ultrasonograficamente attiva è stata riscontrata in almeno una entesi nel 45% dei pazienti con SpA enteropatica.

Conclusioni. La valutazione ultrasonografica delle sole entesi distali dei tendini patellari di pazienti affetti da SpA enteropatica ha evidenziato un'elevata prevalenza di alterazioni entesopatiche od entesitiche. Ulteriori studi su un numero maggiore di pazienti sono necessari per confermare questi dati preliminari.

Bibliografia

1. Atzeni F, Defendenti C, Ditto MC, et al. Rheumatic manifestations in inflammatory bowel disease. Autoimmun Rev. 2014; 13: 20-3.
2. Wakefield RJ, Green MJ, Marzo-Ortega H, et al. Should oligoarthritis be reclassified? Ultrasound reveals a high prev alence of subclinical disease. Ann Rheum Dis. 2004; 63: 382-5.

Keywords: *Ultrasonografia, Spondiloartrite enteropatica, Entesi.*

INDEX

COPPIA DI GEMELLI MONOZIGOTI AFFETTI DA ARTRITE PSORIASICA E DISCORDANTI NEL GRADO DI SEVERITÀ MESSI A CONFRONTO: ATTIVAZIONE SUBCLINICA DI SUBSETS GENICI IN FASE DI REMISSIONE FARMACO-INDOTTA

P51

M.M. Angioni, E. Mascia, G. Porru, S. Pinna, D. Perra, M. Congia, A. Floris, M. Piga, A. Mathieu, A. Cauli
Cattedra e SC di Reumatologia, Università e AOU di Cagliari

Scopo del lavoro. Lo studio dei gemelli monozigoti rappresenta uno strumento utile al fine di comprendere gli effetti determinati dall'eredità e dall'ambiente in una patologia. Lo scopo di questo lavoro è stato:

1) analizzare il caso clinico di due gemelli affetti da Artrite Psoriasica (APs) e discordanti nella severità di malattia;
2) effettuare l'analisi trascrittomica mettendo a confronto i geni espressi tra i due fratelli in fase di remissione farmaco-indotta;
3) analizzare in quali vie del segnale e processi pato/fisiologici sono implicati i geni deregolati in modo significativo nel fratello con severità maggiore.

Materiali e Metodi. L'analisi trascrittomica è stata condotta utilizzando il mRNA estratto dal sangue intero dei due pazienti in fase di remissione indotta da adalimumab a dosaggio standard in monoterapia. Dopo la verifica dell'integrità e qualità dell'RNA tramite Bioanalyzer (Agilent), i trascritti sono stati analizzati mediante Human Gene Chip Array 2.0 (Affymetrix) e i valori di espressione indicati in termini di Fold Change ±2.0 tra i due gemelli. L'integrazione e l'interpretazione dei dati ottenuti è stata effettuata col software Ingenuity Pathway Analysis.

Risultati. I due gemelli monozigoti A & B di 45 anni presentano all'esordio clinico (17 anni) un subset assiale/periferico sine psoriasi con successiva comparsa di uveite anteriore acuta (UAA); tipizzazione HLA: A03.11, B18-27, CW05.07, DRB1 03.16, DQB1 02.05. I pazienti hanno assunto inizialmente Salazopirina 2 gr. die e in seguito methotrexate 15 mg/settimana. Successivamente sono stati trattati con etanercept e dopo la comparsa della UAA con adalimumab, ottenendo un'ottima risposta clinica e il mantenimento di remissione clinica farmaco indotta da circa 10 anni. Il gemello A ha presentato nel tempo una maggior erosività nelle lesioni articolari radiologicamente evidenziabili, con esiti severi nel carpo destro e nelle metatarso-falangee bilateralmente.

L'analisi trascrittomica, coprendo 285.000 trascritti full-lenght (nonché trascritti non codificanti, giunzioni esone-esone e oltre 245.000 sequenze codificanti), ha evidenziato nel gemello A una lista di 36 geni (28 up e 8 down) diversamente espressi rispetto a B. Tra questi, alcuni associati a patologie di tipo infiammatorio e legate all'immunità quali CEACAM8, CEACAM1, CLEC4D, IGK, altri legati al sistema della matrice extracellulare e ossificazione e pertanto associati a patologie a carico delle articolazioni, tessuto muscolo-scheletrico e connettivo quali FMOD, DMD, MMP8, infine geni che vanno a sostenere manifestazioni cardiovascolari e metaboliche: ROR1, INPP5F, ACSM3, TTN e IGK.

Conclusioni. L'analisi differenziale dei trascritti genici espressi dai due gemelli, entrambi in fase di remissione farmaco-indotta, ha evidenziato nel fratello colpito dalla forma erosiva più severa l'attivazione sub-clinica di geni propriamente legati a processi patologici, non solo caratterizzanti la malattia infiammatoria articolare, ma anche associati a manifestazioni cardiovascolari/sindrome metabolica strettamente legate all'ampio spettro della malattia psoriasica.

Keywords: *Artrite psoriasica, Gemelli, Trascrittoma.*

INDEX

22 novembre 2018

P53 - P72 SESSIONE POSTER 4

ARTRITE REUMATOIDE (1)

Moderatori:
A. Carletto (Verona)*, G. Paolazzi* (Trento)

INDEX

IL TRATTAMENTO CON DIFFERENTI BDMARDS PRODUCE EFFETTI DIVERSI SUL MICROBIOMA INTESTINALE DEI PAZIENTI CON ARTRITE

P53

M. Benucci[1], A. Damiani[1], F. Li Gobbi[1], F. Bandinelli[1], V. Grossi[2], M. Infantino[2], M. Manfredi[2], P. Nicoletti[2]
[1]S.O.S. Reumatologia Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze; [2]S.O.S. Laboratorio Immunologia Ospedale S. Giovanni di Dio, Firenze

Scopo dello studio. Sappiamo che i farmaci e la dieta rappresentano due dei principali fattori coinvolti nelle modificazioni del microbioma intestinale. Nel presente studio, ci focalizzeremo sulle caratteristiche del microbioma dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR), con particolare enfasi sull'eventuale impatto che su di esso possono avere i cambiamenti delle abitudini alimentari e i diversi farmaci biotecnologici utilizzati.
Materiali e Metodi. I campioni di feci di 25 pazienti con AR (età media 60.76, ±12.47; M:F 3:22; durata media di malattia 7.76,±3.74; BMI medio 28.55 ±7.01; DAS28 medio 3,± 0.879), sottoposti a terapia con 7 diverse tipologie di DMARDs (4 Rituximab, 6 Tocilizumab, 6 Etanercept, 4 Abatacept, 1 Adalimumab, 2 Certolizumab, 2 Methotrexate) sono stati raccolti e processati al fine di estrarne il DNA costituente il microbioma. Questo è stato amplificato mediante PCR e sequenziato a partire dal 16S rRNA (Illumina NGS). I profili tassonomici sono stati delineati tramite il software QIIME (Quantitative Insights Into Microbial Ecology) (Caporaso JG et al. Nat Methods 2010) e le sequenze ottenute sono state raggruppate in OTUs (Operatonal Taxonomic Units), ciascuna comprendente sequenze con analogia del 97%. Le OTUs sono poi state classificate in base a database standardizzati (GreenGenes, SILVA). L'alpha-diversità è stata definita utilizzando gli indici di Chao1 e Shannon. Si sono dunque ricercate correlazioni tra i profili tassonomici individuati e tipologia di farmaci, oltre che con parametri clinimetrici (DAS28), laboratoristici (VES, PCR, ACPA, FR) e biometrici (BMI). Le stesse indagini sono state svolte al baseline a dopo 3 mesi di un protocollo dietetico sul modello della dieta Paleo
Risultati. Nessuna correlazione è stata individuata al baseline tra profili tassonomici e parametri clinimetrici, biometrici e di laboratorio. Differenze statisticamente significative sono invece emerse tra i profili di pazienti trattati con DMARDs di diversa tipologia. Nel dettaglio, le OTUs che si sono mostrate variare più sensibilmente sono quelle della famiglia delle Thermoanaerobacteraceae ($p\ 0,05$) e delle Lachnospiraceae e del genere Faecalicoccus ($p<0.05$).
Dopo il periodo di dieta non si è verificato nessun cambiamento che coinvolgesse la totalità del campione analizzato, nonostante ciò possa essere con molta probabilità dovuto ad una mancanza di compliance. Tuttavia, al follow up si sono evidenziate modifiche significative nel microbioma nei gruppi di pazienti in terapia con Tocilizumab, Abatacept ed Etanercept.
Conclusioni. Secondo le conoscenze a nostra disposizione, questo rappresenta il primo studio che evidenzia i diversi effetti provocati dai farmaci biotecnologici sul microbioma intestinale dei pazienti con AR. Il mancato riscontro di modifiche apportate dalla dieta dovrebbe essere valutato cautamente a causa del possibile bias costituito dalla compliance. Sono necessari ulteriori studi per comprendere i meccanismi sottostanti ai cambiamenti indotti dalla terapia che sono emersi nei profili tassonomici del microbioma intestinale dei pazienti analizzati.

Keywords: *Microbiota, Farmaci biologici, Dieta.*

INDEX

DIFFERENZA DI EFFICACIA CLINICA E RETENTION RATE DI ABATACEPT USATO IN MONOTERAPIA ED IN COMBINAZIONE CON CSDMARDS: STUDIO CLINICO DI UN CENTRO TERZIARIO DI REUMATOLOGIA

P54

I. Pantano, A.R. Peralta, D. Iacono
Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Scopo dello studio. Abatacept (ABA) è un farmaco indicato nella cura dell'Artrite Reumatoide (AR) in combinazione con metotressato (MTX). Dati derivanti da registri e dalla pratica clinica, tuttavia, mostrano come circa 1/3 dei pazienti in terapia, assuma il farmaco in monoterapia o in associazione ad altri csDMARD per controindicazione o intolleranza al MTX. Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la risposta clinica e la retention rate a 1 anno dalla terapia con ABA in associazione al cdDMARD versus ABA in monoterapia.
Metodi. Abbiamo analizzato le cartelle ambulatoriali di 47 pazienti afferenti alla nostra UO di Reumatologia in terapia con ABA in combinazione con csDMARD o in monoterapia. Abbiamo valutato la risposta clinica a 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi e la retention rate a 12 mesi e confrontato i dati dei 2 gruppi.
Risultati. A 3 mesi il 63% dei pazienti in terapia con ABA+csDMARD ha ottenuto una risposta clinica secondo criteri EULAR versus il 55% pei pazienti in monoterapia (p 0.66) (Tab. I).
A 6 mesi il 67% dei pazienti in terapia con ABA+csDMARD ha raggiunto il target (low disease activity o remission) versus il 71% dei pazienti in monoterapia (p 0.82) (Tab. I).
La retention rate valutata a 12 mesi non mostrava differenza statisticamente significativa tra il gruppo ABA+csDMARD e il gruppo ABA monoterapia (p 0.65) (Tab. I).
Conclusioni. La terapia con ABA+MTX è ormai constatata essere efficace nei pazienti affetti da AR. Data la alta percentuale di pazienti intolleranti o con controindicazione al MTX, l'associazione di ABA con altri csDMARD o la monoterapia può essere una valida alternativa terapeutica. I nostri dati, infatti, in linea con quanto riportato in letteratura, mostrano che non ci sono differenze statisticamente significative in termini di risposta clinica a 3 mesi, calcolata secondo la risposta EULAR e il raggiungimento del target a 6 mesi, inteso come il raggiungimento della low disease activity o la remission. A differenza di quanto riportato analizzando i dati dell'ORA registry, non abbiamo riscontrato alcuna differenza significativa per la retention rate valutata a 12 mesi. Quindi, Abatacept in monoterapia si è dimostrato essere efficace tanto quanto l'associazione con MTX o altri csDMARD.

Keywords: *Artrite reumatoide, Abatacept, Monoterapia.*

Tabella I

	ABA+cs DMARD	ABA	p
RISPOSTA A 3 MESI	63%	55%	0.66
TARGET A 6 MESI	67%	71%	0.82
RETENTION RATE A 12 MESI	74%	83%	0.65

INDEX

MINOR FREQUENZA DI REAZIONI CUTANEE NEL SITO DI INOCULO CON ETANERCEPT BIOSIMILARE RISPETTO ALL'ORIGINATOR, ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P55

A. Volpe, R. Bortolotti, G. Barausse, F. Cavatorta, L. Leveghi, S. Peccatori, M. Abdel Jaber, G. Paolazzi
Ospedale S. Chiara, Trento

Scopo del lavoro. All'inizio del 2017 si è reso disponibile il biosimilare di etanercept (SB4), con diverse indicazioni, tra cui artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA). Ad un anno di distanza abbiamo raccolto i dati del nostro centro, relativi a queste patologie, per confrontare a 12 mesi il tasso di sopravvivenza (TS12) e i principali motivi di sospensione del trattamento di Etanercept originator (ETN) e SB4.
Materiali e Metodi. È stato analizzato in modo retrospettivo il TS12 di tutti i pazienti trattati in modo consecutivo con ETN tra il 2011-2015 e dei casi trattati con SB4 da aprile 2017 a marzo 2018. Sono stati studiati 61 pazienti trattati con ETN (47.5% con AR, 36.1% con AP, 16.4% con SA) e 33 con SB4 (66.7% con AR, 24.2% con AP, 9.1% con SA), di questi 17 (51.5%) erano stati switchati da ETN.
Sono stati considerati al fine di definire il TS12 le sospensioni per inefficacia, reazione nel sito di inoculo (ISR) e per altri effetti collaterali chiaramente associabili al farmaco, mentre sono stati esclusi i casi di drop-out legati ad altri motivi.
Risultati. Il TS12 risultava migliore nel gruppo SB4 (29/33, 87.9%) rispetto a ETN (43/61, 70.5%), sebbene in modo non significativo. Analizzando le motivazioni risultava più frequente nel gruppo ETN la sospensione per ISR (13% vs 0%; p=0.047; tabella I). Dei 16 pz trattati con SB4 naive da ETN, il TS12 era di 14/16 (87.5%), un caso di sospensione motivato da inefficacia e uno per complicanza infettiva.
Conclusioni. La nostra esperienza "real life" conferma che il TS12 è analogo fra SB4 ed ETN, mentre risulta significativamente più elevato nel gruppo ETN l'abbandono della terapia per ISR. I dati di letteratura indicano che l'incidenza di ISR per ETN si verifica nel 19% dei casi (1), una frequenza simile a quella da noi riscontrata.
Un recente trial randomizzato e in doppio cieco condotto tra i due farmaci evidenziava che i casi di ISR erano meno frequenti con SB4 (11 su 299 pazienti, 3.7%, con 2 casi di sospensione) rispetto a ETN (52 su 297, 17.5%, con 7 casi di sospensione) (1).
Nonostante i limiti della presente osservazione rappresentati da analisi retrospettiva, condotta in periodi differenti, casistica poco numerosa ed eterogenea per patologia, risulta interessante sottolineare che il trattamento con SB4 si associa a minor incidenza ISR.

Bibliografia

1. Girolomoni G, Feldman SR, Emery P, Ghil J, Keum JW, Cheong SY, Hong E. Comparison of injection-site reactions between the etanercept biosimilar SB4 and the reference etanercept in patients with rheumatoid arthritis from a phase III study. Br J Dermatol. 2018; 178: e215-e216.

Keywords: *Anti-TNF, Biosimilari, Retention rate.*

Tabella I

	ETN (n 61)	SB4 (n 33)	*p*
Età, anni (media+DS)	54.4 (14.4)	54.0 (12.5)	ns
Sesso, n (%)			
Maschile	18 (29.5)	11 (33.3)	ns
Femminile	43 (70.5)	22 (66.7)	
Patologia, n (%)			
AR	29 (47.5)	22 (66.7)	ns
AP	22 (36.1)	8 (24.2)	ns
SA	10 (16.4)	3 (9.1)	ns
Sospensione a 12 mesi, n (%)			
Sospensione globale legata a farmaco	18 (29.5)	4 (12.1)	ns
Inefficacia	5 (8.2)	3 (9.0)	ns
Reazione cutanea nel sito di inoculo	8 (13)	0 (0)	0.047
Altri effetti collaterali	5 (8.2)	1 (3.0)	ns
DS=deviazione standard; ETN= etanercept originator; SB4= etanercept biosimilare AR= artrite reumatoide; AP= artrite psoriasica; SA= spondilite anchilosante			

INDEX

FOLLOW UP E MANAGEMENT DI PAZIENTE CON MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO AD ANDAMENTO CRONICO

P56

P. Volpe, R. Zicolella, M. Gabini
U.O.C. Reumatologia, P.O. Spirito Santo, Pescara

Premessa. La Malattia di Still dell'Adulto è una malattia infiammatoria sistemica caratterizzata principalmente da rialzi febbrili quotidiani elevati, artrite, rash cutaneo evanescente, faringodinia. Il decorso può caratterizzarsi in monofasico/autolimitante, intermittente/policiclico o cronico; nell'ultimo vi è una malattia persistente, con prevalenza di sintomatologia articolare.
Case Report. Paziente di sesso femminile, di anni 53, con diagnosi di Artrite Reumatoide sieronegativa effettuata cinque anni fa; in anamnesi diabete mellito tipo 2, tiroidite autoimmune. Esordio di patologia circa sei anni fa con episodi di reumatismo palindromico caratterizzati da interessamento simmetrico a carico di polsi, gomiti, mani, associati a mialgie ed iperpiressia con brivido. La sintomatologia articolare diveniva cronica dopo 6-7 mesi dall'esordio, con persistente tumefazione e dolore a mani, piedi e spalle, associati ad episodica ricomparsa di episodi febbrili. In tale periodo riscontro a PET TC di stazioni linfonodali metabolicamente attive in sede ascellare bilaterale, non meglio caratterizzabili a valutazione ematologica.
La paziente avviava terapia di fondo con MTX; dopo tre mesi aggiungeva Abatacept 125 mg/sett/sc. A sei mesi non sostanziale miglioramento; veniva quindi switchata a terapia anti IL-6, con iniziale miglioramento clinico-clinimetrico ma con perdita di efficacia riscontrata dopo circa un anno. Circa due anni fa riacutizzazione generale, associata a picchi febbrili ricorrenti. Negativi gli accertamenti infettivologici ed ematologici; riscontro di ferritina elevata in più determinazioni.
Si propendeva quindi per una modifica della diagnosi in Morbo di Still dell'Adulto ad andamento cronico e si avviava terapia con Anakinra 100 mg/die/sc. Tale terapia risultava prontamente efficace nel trattamento della febbre, nonché sulle artralgie e sulla tumefazione articolare polidistrettuale. Dopo circa 3 mesi la paziente era però costretta a sospendere la suddetta terapia per insorgenza di neutropenia (Neutrofili <1000/uL). Al controllo a due mesi nuovo peggioramento del quadro artralgico. Veniva inserito in terapia Canakinumab 150 mg 1fl/sc/mese, con miglioramento repentino delle condizioni, senza ripresentarsi della neutropenia. Il benessere clinico risultava mantenuto a distanza; dopo un anno la paziente, in considerazione delle stabili condizioni cliniche dilatava i tempi di somministrazione del farmaco biologico, portando la cadenza di somministrazione a 2 mesi. Ai successivi controlli non veniva riportata ricomparsa di artralgie e/o febbre.
Conclusioni. Abbiamo descritto un caso di malattia di Still dell'adulto con ottima risposta al Canakinumab. Tale terapia è risultata efficace e tollerata, non comportando riduzione della conta dei neutrofili come con le terapie precedenti; ciò probabilmente poiché la neutropenia è da intendersi non esclusivamente come effetto di classe, ma molecola-dipendente.

Keywords: *Still, Canakinumab, Neutropenia.*

INDEX

BARICITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS TREATMENT: PRELIMINARY SINGLE CENTRE REAL LIFE RESULTS

P57

F. Cacciapaglia, V. Venerito, M.G. Anelli, G. Lopalco, C. Scioscia, F. Iannone
Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantations, University of Bari

Background/Purpose. Baricitinib (BAR) is an oral, targeted synthetic DMARD that inhibits JAK1 and JAK2, approved in Europe for treatment of adults with moderate to severe active RA inadequately respondent to a previous DMARD. In pivotal multinational randomized clinical trials, once-daily baricitinib 4 mg with/without methotrexate improved the signs and symptoms of RA, disease activity and physical function in DMARD-naive or with inadequate response to methotrexate, other csDMARDs or TNF-inhibitors patients. Being on market from about 1 year no real-world data are available on BAR. Therefore, the present study wants to assess the early BAR' effectiveness and safety in real life setting.
Methods. RA patients, according to the 2010 ACR/EULAR classification criteria, inadequately responders to csDMARDs and/or TNFi that received BAR ± MTX for at least 12 weeks, since 13th November 2017 (date of BAR availability on Italian market), were prospectively evaluated in this observational monocentric study. Disease activity scores (DAS28, CDAI, SDAI) and health assessment questionnaire (HAQ) at baseline and 12 weeks treatment were registered. Moreover, the VAS-pain scale was assessed every 4 weeks.
Results. 28 patients started BAR (24 female; 86%) with a median disease duration of 135 (95%-IC 99-177) months and a mean follow-up on treatment of 116 days. Twenty-two (78%) patients were RF and/or ACPA positive and 17 (60%) presented erosive disease. Five (18%) patients were csDMARDs inadequate responders (IR), 7 (25%) had failed a previous bDMARD, 4 (14%) were IR for 2 previous bDMARDs, and 12 (50%) had failed >2 previous bDMARDs. We registered a quick significant reduction in VAS-pain values (Baseline: 51±30 mm; 4 weeks: 28±19 mm; 8 weeks: 30±27 mm; 12 weeks 26±16 mm; P=0.001). After 12 weeks of BAR treatment we observed a significant reduction in DAS28-ESR (from 4.1±1.2 to 3.2±1.3; P=0.03), CDAI (from 16±10 to 8±7; P=0.002), and SDAI (from 17±10 to 9±8; P=0.03). At 12 weeks 13/28 (46.4%) patients achieved a good EULAR response, and in particular 6 (46.1%) of them were >2 previous bDMARDs-IR. BAR treatment was well tolerated and only 1 (3.5%) patient stopped treatment after 4 weeks for side adverse event (urticarious rash). No infections or HZV flares were registered.
Conclusions. Our clinical experience in real world setting confirmed the results from RCTs in BAR efficacy. Of note we observed an early improvement in VAS-pain and a good EULAR response rate, also in refractory patients. Twelve weeks BAR treatment was globally well tolerated, with no infective side effects.

Keywords: *Baricitinib, Real life setting, Rheumatoid arthritis.*

INDEX

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA CON TOFACITINIB IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: A SINGLE CENTRE REAL-LIFE EXPERIENCE

P58

A. Tomelleri, C. Campochiaro, S. Sartorelli, A. Cariddi, S. Noviello, N. Boffini, G. De Luca, G. Cavalli, E. Baldisser, L. Dagna
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. Valutare efficacia e sicurezza della terapia con tofacitinib.
Metodi. Abbiamo valutato prospetticamente pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) afferenti alla Nostra Unità trattati con tofacitinib, inibitore di JAK-1/-3. Tofacitinib è stato somministrato alla dose di 5 mg bis in die. Dei pazienti sono stati valutati i dati demografici, le caratteristiche di malattia e le terapie effettuate prima di tofacitinib. Ciascun paziente è stato valutato clinicamente e con esami ematochimici all'introduzione di tofacitinib e quindi mensilmente. L'attività di malattia è stata valutata mediante calcolo degli indici clinimetrici DAS28(VES) e CDAI. Per ciascun paziente sono state registrate le variazioni terapeutiche e gli eventi avversi associati alla terapia. Sono state eseguite analisi di sottogruppo confrontando i pazienti sulla base della precedente esposizione a terapia biologica e confrontando la monoterapia con l'associazione a disease-modifying antirheumatic drugs tradizionali (tDMARDs). I calcoli statistici sono stati eseguiti utilizzando test non-parametrici (Wilcoxon-signed rank test).
Risultati. Ad oggi sono stati reclutati 31 pazienti (26 donne, 5 uomini), di cui 23 con positività per fattore reumatoide e/o anticorpi anti-citrullina. 15 pazienti presentavano evidenza radiologica di erosioni articolari. L'età media al momento dell'introduzione di tofacitinib era 58.42±9.95 anni e la durata media di malattia 119.12±93.70 mesi. Tutti i pazienti erano stati trattati precedentemente con tDMARDs (29 methotrexate, 19 leflunomide, con sulfasalazina). 18 pazienti erano stati trattati precedentemente con DMARDs biologici (bDMARDs) (14 etanercept, 4 adalimumab, 1 infliximab, 2 certolizumab-pegol, 7 tocilizumab, 4 rituximab, 1 abatacept); di questi pazienti, 8 erano stati trattatii in totale con 1 bDMARD, 1 con 3 bDMARDs, 5 con 4 bDMARDs, 1 con 5 bDMARDs. Tofacitinib è stato associato in 8 pazienti a methotrexate, in 6 a leflunomide.
Di 25 pazienti è disponibile la rivalutazione a 1 mese, di 11 a 2 mesi e di 10 a 3 mesi.
All'inizio della terapia il DAS28 (VES) medio era 4.97±0.86, il CDAI medio 24.46±9.28. Dopo 1 mese, il DAS28(VES) medio era 3.55±1.54 (p<0.005), il CDAI medio 16.68±10.12 (p=0.007); in 3 pazienti tofacitinib è stato sospeso (1 per intolleranza gastrointestinale, 2 per complicanze infettive). Dopo 2 mesi, il DAS28 (VES) medio era 3.21±1.47 (p-value n.s.), il CDAI medio 12.25±9.82 (p-value n.s.); nessun paziente ha sospeso tofacitinib. Dopo 3 mesi il DAS28 (VES) medio era 3.23±1.16 (p-value n.s.), il CDAI medio 10.98±9.59 (p-value n.s.); 1 paziente ha interrotto tofacitinib (per inefficacia).
L'analisi di subgruppo ha evidenziato una riduzione del CDAI significativamente maggiore dopo 3 mesi nei pazienti in cui tofacitinib è stato associato a un tDMARD rispetto ai pazienti in monoterapia (Tab. I).
Conclusioni. Dalla nostra casistica risulta che tofacitinib è un'opzione sicura ed efficace nel trattamento dell'AR, anche in pazienti precedentemente trattati con bDMARDs. L'utilizzo in combinazione con tDMARDs sembra determinare una maggior risposta terapeutica a 3 mesi rispetto alla monoterapia.

Keywords: *Artrite reumatoide, JAK-inhibitors, Tofacitinib.*

Tabella I

	Biologico-naïve	1 biologico	> 1 biologico	Monoterapia	Combo
DAS28 1 mese	4.12 ± 1.50	2.82 ± 1.48	3.60 ± 1.49	3.04 ± 1.30	4.06 ± 1.65
CDAI 1 mese	19.9 ± 9.11	11.88 ± 7.53	18.25 ± 15.37	16.18 ± 10.44	17.18 ± 10.27
DAS28 2 mesi	3.24 ± 1.39	1.77 ± 0.31	4.59 ± 1.16	3.51 ± 1.70	2.70 ± 1.08
CDAI 2 mesi	13 ± 11.52	7.50 ± 2.12	19.50 ± 3.54	15.20 ± 11.69	7.33 ± 2.52
DAS28 3 mesi	2.61 ± 0.39	3.60 ± 1.47	3.43 ± 1.49	4.13 ± 1.19	2.51 ± 0.45
CDAI 3 mesi	6.33 ± 1.15	14.75 ± 13.89	10 ± 5.65	**18 ± 10.95**	**5.20 ± 1.79**

INDEX

REAL-LIFE USE OF BARICITINIB IN RHEUMATOID ARTHRITIS: A MULTICENTER OBSERVATIONAL STUDY IN NORTHERN ITALY

P60

G.M. Guidelli[1], E. Generali[1], C. Bazzani[2], R. Gorla[2], N. Boffini[3], L. Dagna[3], G. Sakellariou[4], M. Limonta[4], T. Serban[5], G. Bianchi[5], C.F. Selmi[1,6]

[1]Rheumatology and Immunology Unit, Humanitas Research Hospital, Rozzano (MI); [2]Rheumatology Unit, Spedali Civili, Brescia; [3]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele Scientific Institute, Vita-Salute, Milano; [4]ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; [5]Division of Rheumatology, ASL3 Genovese, Genova; [6]BIOMETRA Department, University of Milan

Background/Purpose. Baricitinib is an oral selective JAK1/2 inhibitor recently approved in the European Union for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). The efficacy and safety profiles of baricitinib in a real-life setting have not been investigated.

Methods. We performed a multicenter prospective observational study on adult RA patients starting JAK inhibitors between December 2017 and May 2018. Demographic and clinical data as well as laboratory values and adverse events were collected at baseline and at three months.

Results. We included 41 patients with RA treated with oral baricitinib 4m g. Table I shows the baseline demographic and clinical characteristics of the enrolled patients. Baricitinib was not used before at least one conventional synthetic DMARD therapy, while was started in 17 (41.5%) patients prior to a biologic DMARD, while it was the second-line treatment in 6 (14.6%), third-line in 3 (7.3%) and fourth or more line in 15 (36.6%) patients. Baricitinib was prescribed as monotherapy in 18 (43.9%) patients, while in combination with methotrexate in 17 (41.4%). Corticosteroids were prescribed in 25 (61%) patients, with a mean dose of 6.5 mg/day of prednisone equivalent, while NSAIDs to 19 (46.3%). The mean DAS28-CRP at baseline was 4.65 (SD 1.08) with 12 (29%) patients in high-disease activity. Twenty-three (56.1%) patients have completed the three months follow-up at the time of database lock, and only 1 has discontinued due to lack of efficacy. At three months, a significant reduction of disease activity was observed (DAS28-CRP mean 2.98, SD 1.22, p value <0.001), and 7 (31.8%) patients were in remission according to DAS28-CRP. Concomitant conventional synthetic DMARDs were added to 14 (63.6%) patients, while corticosteroids to 13 (59.1%) at a mean dosage of 3.8 mg prednisone equivalents/day. Adverse events were observed in 5 patients, 4 being non-serious infections (2 upper respiratory tract infections, 1 urinary tract infection, 1 herpes labialis), while 1 patient manifested minimal elevation of liver enzymes, not clinically significant.

Conclusion. Baricitinib in real-life is prescribed more frequently after bDMARD therapy in our real-life series and is associated with significant clinical benefit after 3 months, with limited adverse events.

Keywords: *JAK inhibitors, Real-life, Safety.*

Table I - Demographic and clinical characteristics of enrolled RA patients.

	Total n= 41
Women, n (%)	32 (78%)
Age, mean years (SD)	59 (12)
Disease duration, mean years (SD)	11 (8)
Rheumatoid Factor positive, n (%)	26 (63.4)
ACPA positive, n (%)	27 (65.9)
Comorbidities:	
Cardiovascular disease, n (%)	2 (4.9)
Dyslipidemia, n (%)	14 (34.1)
Hypertension, n (%)	11 (26.8)
Diabetes, n (%)	5 (12.2)
Liver disease, n (%)	4 (9.8)
Previous malignancies, n (%)	6 (14.6)
BMI, mean (SD)	26.1 (5.6)

INDEX

EXPLORING THE RELATION BETWEEN AIR POLLUTION AND DISEASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

P61

T. Schioppo[1], V. Bollati[2,3], C. Favero[2,3], N. Ughi[1], I. Scotti[1], V. Merlino[1], O. De Lucia[1], M. Murgo[1], F. Ingegnoli[1,2]
[1]Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano; [3]EPIGET Lab, Università degli Studi di Milano

Purpose. Disease remission is considered an achievable target in a significant proportion of patients with rheumatoid arthritis (RA). Nevertheless, diseases flares, that significantly contributes to damage progression and disability, remain unpredictable. Thus, factors able to potentially interfere on disease activity should be considered and assessed. The aim of our study is to evaluate the influence of particulate matter (PM) on disease activity and general health (GH) in patients with RA.

Materials and Methods. All consecutive patients with RA (ACR/EULAR Criteria 2010) resident in Lombardy (Italy) were enrolled in this cross-sectional design study. In each patient Disease Activity Score on 28 joints (DAS28), Simple Disease Activity Index (SDAI) and General Health (GH) were assessed. Data on daily pollutants concentration levels (PM2.5 e PM10) were derived from the Local Environmental Protection Agency (ARPA Lombardia) website. Continuous variables are expressed as mean±SD. Categorical variables are presented as absolute numbers and frequencies. Multivariable linear regression models were used to test the associations between the daily PM10 and PM2.5 exposure and disease activity (DAS28, GH and SDAI). The variables, which were significant with simple regression analysis (p-value <0.05), were considered for adjustment in the multivariate model. β coefficients were reported for 10 μg/m3 increments of PM concentrations. All statistical analyses were performed using SAS 9.4 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

Results. 235 patients were enrolled in the study (patients' characteristics: age at visit 57.5±13.9 years, disease duration 16.1±11.9, female 77.87%, seropositivity for rheumatoid factor or anti-citrullinated protein antibody 60.85%, radiographic damage 41.28%). Multivariable linear regression models were adjusted for radiographic damage (DAS28, SDAI and GH), disease duration (DAS28 and SDAI) and age (GH). Increases of PM2.5 and PM10 exposure (9 day before the visit) were significantly associated with worsening of DAS28, SDAI and GH (Tab. I).

Conclusion. In our cohort of RA patients, there was significant evidence of negative effects on RA activity related to PM2.5 and PM10 exposure. Nevertheless, the association between day-to-day PM changes and disease activity do not confirm causation. Further studied are required to evaluate the influence of air pollution on RA activity.

Keywords: *Artrite reumatoide, Inquinamento atmosferico, Attività di malattia.*

Table I

	MULTIVARIABLE LINEAR REGRESSION MODEL					
	PM EXPOSURE	β	SE	95% CI		p-value
DAS28	PM_{10} Day -9	0,1169	0,0524	0,0137	0,2201	0,0266
	$PM_{2.5}$ Day -9	0,1402	0,0665	0,0092	0,2713	0,0361
SDAI	PM_{10} Day -9	0,9703	0,4418	0,0995	1,8412	0,0292
	$PM_{2.5}$ Day -9	1,1988	0,5607	0,0935	2,3040	0,0337
GH	PM_{10} Day -9	2,0574	0,9346	0,2152	3,8997	0,0288
	$PM_{2.5}$ Day -9	2,3624	1,1848	0,0270	4,6979	0,0474

INDEX

EFFICACIA PRECOCE DI BARICITINIB IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO OSSERVAZIONALE

P62

G. Sakellariou, E. Bruschi, E. Lupi, P. Rossi, L. Musaio, V. Rossi, S. Breda, M. Limonta
[1]U.O.S.D. Reumatologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo del lavoro. Baricitinib è un inibitore di JAK 1 e JAK2, indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR) non responsiva a farmaci disease modifying convenzionali (csDAMRDs). Lo scopo del presente studio è valutare l'efficacia precoce di baricitinib in pazienti con AR in un contesto di pratica clinica.
Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti consecutivi con AR non responsiva a csDMARDs/bDMARDs in cui è stato introdotto baricitinib, in monoterapia o associazione con csDMARDs. All'inizio dello studio sono state valutate le variabili demografiche (genere, età), la durata di malattia, la positività per il fattore reumatoide e gli anticorpi anti peptide ciclico citrullinato (aCCP), la presenza di erosioni ossee. Sono state misurate le variabili cliniche (PCR, VES, articolazioni dolenti e tumefatte su 28, scala visuale analogica patient global assessment (VAS PGA)) e l'attività di malattia è stata misurata mediante il disease activity score su 28 articolazioni (DAS28). I pazienti sono stati rivalutati dopo un mese, misurando le medesime variabili cliniche e il DAS28. I risultati sono stati presentati mediante statistica descrittiva; per confrontare le variabili cliniche all'inizio del trattamento e dopo un mese sono stati applicati il t test o il test di Wilcoxon per dati appaiati.
Risultati. Di 22 pazienti consecutivi con AR in cui è stato introdotto baricitinib, per 10 pazienti, inclusi nella presente analisi, era disponibile un follow-up a un mese. L'età media (ds) era di 56.4 (8.9) anni, 5 (50%) erano uomini, la durata mediana (IQR) di malattia era di 8.7 (3.5-11.6) anni; 8 pazienti (80%) erano sieropositivi per il fattore reumatoide e gli aCCP mentre 5 (50%) presentavano erosioni ossee. Baricitinib era somministrato in combinazione con methotrexate in 8 pazienti (80%), mentre 6 (60%) assumevano corticosteroidi a una dose mediana (IQR) di 5 (5-8.125) mg di prednisone equivalente; 3 pazienti (30%) non avevano assunto farmaci biologici in precedenza. Dopo un mese di trattamento, si è assistito alla significativa riduzione del DAS28 medio (ds) da 5.35 (1.12) a 3.92 (0.89) (p 0.010) e del numero mediano (IQR) di articolazioni tumefatte da 6.5 (5-9.5) a 3 (1.62-4.19) (p 0.007). Le restante misure di attività di malattia non erano invece significativamente ridotte: il numero mediano (IQR) di articolazioni dolenti passava da 6 (2.5-10) a 2 (1.5-3) (p 0.10), la VAS PGA mediana (IQR) da 55 (45-80) a 50 (30-60) (p 0.25), la PCR mediana (IQR) da 1.43 (0.41, 4.1) a 1.29 (0.1-2.4) (p 0.21), la VES mediana (IQR) da 36 (12-57) a 22 (12-50) (p 0.19). Non si sono verificati eventi avversi durante il periodo di osservazione.
Conclusioni. La terapia con baricitinib sembra ridurre rapidamente l'attività di malattia già al primo mese di trattamento nei pazienti con AR, rappresentando quindi un'opzione valida anche in un contesto di pratica clinica.

Keywords: *Artrite reumatoide, Baricitinib, inibitori JAK.*

INDEX

STIFFNESS ARTERIOSA ED ATEROSCLEROSI CAROTIDEA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DELLO STUDIO EDRA (ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN RHEUMATOID ARTHRITIS) P63

I. Platé[1], M. Dessì[1], I. Cangemi[1], G. Columbano[2], P. Garofalo[2], M. Piga[1], A. Floris[1], G.L. Erre[3], A.L. Fedele[4], E. Gremese[4], G. Ferraccioli[4], L. Saba[2], A. Mathieu[1]

[1]U.O.C. Reumatologia Policlinico Universitario A.O.U. Cagliari; [2]U.O.C. Radiologia Policlinico Universitario A.O.U. Cagliari; [3]U.O.C. Reumatologia A.O.U. Sassari; [4]U.O.C. Reumatologia Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica SS. Cuore, Roma

Scopo del lavoro. L'aterosclerosi accelerata associata all'Artrite Reumatoide contribuisce all'aumentata morbidità e mortalità cardiovascolare (CV). L'obiettivo dello studio EDRA è determinare il valore della disfunzione endoteliale periferica (DE), quando incorporata nelle tabelle di rischio CV, nel predire l'occorrenza di eventi CV in una coorte multicentrica di pazienti affetti da AR. In questo abstract è riportata l'analisi di correlazione tra parametri di DE, stiffness arteriosa (SA) e aterosclerosi carotidea nella coorte EDRA monocentrica afferente alla Struttura Complessa di Reumatologia di Cagliari.
Materiali e Metodi. 104 pazienti affetti da AR, classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2010, esenti da eventi CV e di età compresa tra 45 ed 85 anni sono stati sottoposti a valutazione della DE, espressa come funzione logaritmica dell'indice di iperemia reattiva (LnRHI<0,51), e della SA espressa dall'Augmentation Index (AI; corretto per frequenza cardiaca), calcolato dallo strumento EndoPAT2000® attraverso l'analisi di picco sistolico (P1) e picco dell'onda riflessa (P2) utilizzando la formula P2-P1/P1. Parametri di aterosclerosi carotidea, quali la presenza di placca ateromasica dell'arteria carotidea interna (ispessimento focale >1,5 mm entro 3 cm dalla biforcazione carotidea) e la misurazione dell'intima media thickness (IMT) della carotide comune, sono stati valutati mediante ultrasonografia bilaterale. La correlazione tra DE, SA e i dati ultrasonografici è stata eseguita attraverso analisi univariata. Le covariate con valori di p<0.1 sono state inserite in un modello di analisi multivariata e considerate significative per p<0.05.

Risultati. Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono riportate in Tabella I. Non è emersa alcuna correlazione statisticamente significativa tra presenza di DE (LnRHI<0,51) e i parametri di aterosclerosi carotidea. Maggiori valori di AI, e quindi di SA, sono risultati significativamente associati alla presenza di placca carotidea dx e/o sn (mediana (IQR): 21.5 (12.0-32.5) vs. 14.5. (6.8-23.3); p=0.015), mentre tale associazione non è stata rilevata tra AI e IMT. All'analisi univariata l'AI è risultato significativamente correlato (p<0,05) con: l'età, la durata di malattia, valori di Hb, l'HAQ e il sesso femminile. Una correlazione con tendenza alla significatività (p<0,1) è invece stata rilevata per BMI, pressione arteriosa sistemica e VES. All'analisi multivariata, il sesso maschile (β-0.330; p=0.001) e il BMI (β-0.184; p=0.044) sono risultati negativamente associati con l'AI mentre i valori di pressione arteriosa sistolica (β 0.214; p=0.022), e i valori di HAQ (β 0.191; p=0.048) sono risultati indipendentemente associati con l'AI.
Conclusioni. Nella nostra coorte monocentrica dello studio EDRA la SA misurata a livello periferico, ma non la DE, correla con la presenza di placca ateromasica a livello carotideo. L'estensione prospettica dello studio valuterà se la SA è determinata dalla presenza di aterosclerosi carotidea o se la DE e la stessa SA sono predittive dello sviluppo di lesioni aterosclerotiche.

Keywords: *Stiffness arteriosa, Augmentation index, Aterosclerosi carotidea.*

Tabella I

	Tot. Pz (n=104)		
Femmine	75 (72%)	Durata malattia (mesi)	164,51 ± 131
Maschi	29 (28%)	FR+	64 (63%)
Età	61,5 ± 8,6	ACPA+	73 (71,5%)
BMI	25,3 ± 3,7	PCR	7,44 ± 13,3
Fumo	15 (14,4%)	DAS-28 pcr	2,91 ± 1,09
PA sistolica	123 ± 13,3	Terapia steroidea	43 (41,3%)
Col. Tot.	203,5 ± 37,5	Terapia con bDMARDs	46 (44,2%)
HDL	61,3 ± 18	DE (LnRhi < 0,51)	43 (40%)
LDL	121 ± 35	LnRhi	0,58 ± 0,34
Pz con Placca	50 (48%)	AI 75	18.5 ± 18
Pz senza placca	53 (51%)	IMT max (mm)	0,72 ± 0,15

INDEX

IL FUMO DI SIGARETTA PREDICE UNA INADEGUATA RISPOSTA AL METOTREXATO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE NAÏVE AI DMARDS P64

D. Perra, I. Cangemi, E. Mascia, M. Concas, P. Mascia, A. Zedda, M. Bartocci, M. Cristo, F.L. Renzullo, A. Floris, M. Piga, A. Cauli, A. Mathieu

[1]*U.O.C. di Reumatologia Policlinico Universitario AOU di Cagliari*

Scopo del lavoro. Valutare la prevalenza ed i potenziali fattori predittivi di inadeguata risposta (IR) al trattamento con methotrexate (MTX) in una coorte monocentrica di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) naïve ai diseases modifyng antirheumatic drugs (DMARDs).

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente analizzati i dati di 233 pazienti consecutivi con diagnosi di AR naïve ad altri DMARDs tradizionali e biotecnologici nell'ambito dello studio PRAISE (Profiling of Rheumatoid Arthritis patients with inadequate response to conventional and biological DMARDs). Per lo scopo dello studio, è stata definita come inadeguata risposta (IR) al MTX il mancato raggiungimento della low disease activity (DAS 28 >3.2) a 6 mesi (T1) dall'introduzione del trattamento (T0) o l'identificazione di una modifica terapeutica (switch o aggiunta di altro DMARDs tardizionale o biologico) prima del T1, per persistente elevata attività di malattia. Tramite analisi univariata, fattori demografici, clinici e sierologici registrati al T0 sono stati valutati come potenziali predittori di IR al T1. Successivamente le variabili che hanno mostrato p<0.10 sono state incluse in un modello di regressione logistica, per l'identificazione dei fattori indipendentemente associati alla IR (p<0.05).

Risultati. In tabella I sono riportate le caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche al basale della coorte di studio.

Al T1, una IR al trattamento è stata registrata in 104 pazienti (44.6%). All'analisi univariata, sono stati identificati come fattori significativamente associati alla IR: sesso femminile (69.2% vs. 54.3%; p=0.02), condizione di "attuale fumatore" (22.1% vs 10.9%; p=0.012), VES (mediana (IQR): 30.0 (19.0-48.0) vs 40.0 (25-62); p=0.035), DAS 28 (media ± deviazione standard: 5.5±1.1 vs 5.2±1.3; p=0.037). Un'associazione con tendenza alla significatività (p<0.1) è stata osservata per la positività ad alto titolo per FR e/o ACPA (57.3% vs 45.9%; p=0.095) e per la dose cumulativa di steroide (852 (300-1200) vs. 691 (0-150); p=0.071).

All'analisi multivariata, la condizione di "attuale fumatore" si è conferma unico fattore indipendentemente associato alla IR al trattamento con MTX al T1 (OR: 2.333, 95%CI: 1.132-4.805; p=0,022). Non è stata invece dimostrata una significativa associazione tra la condizione di ex-fumatore e la IR al MTX. Tale dato si è confermato anche dopo stratificazione della sottopopolazione di ex fumatori sulla base della durata della astensione dal fumo. Infine, sia per i fumatori che ex-fumatori la durata dell'esposizione al fumo di sigaretta non ha mostrato una significativa associazione con la IR.

Conclusioni. Il presente studio ha evidenziato come unico fattore predittivo di IR al MTX la condizione di "attuale fumatore". Tale dato, valutato in associazione all'assenza di una significativa correlazione tra la IR e la condizione di ex-fumatore e la pregressa durata di esposizione al fumo, fornisce ulteriore evidenza per una effettiva utilità della sospensione dell'abitudine al fumo in termini di risposta al trattamento.

Keywords: *Fumo di sigaretta, Inadeguata risposta, Methotrexate.*

Tabella I - Caratteristiche demografiche, cliniche e sierologiche al basale (T0).

Genere, n (%) Femmine	142 (60.9%)
Età all'arruolamento, media (± DS) anni	54.2 (±14.5)
Positività FR e/o ACPA, n (%)	132 (60.5%)
BMI, media (± DS) Kg/m2	24.9 (± 4.1)
Fumatori attuali, n (%)	37 (15.9%)
Ex fumatori, n (%)	89 (38.2%)
DAS28 al basale, media (± DS)	5.3 (± 1.2)
TJC28 al basale, mediana (IQR)	9 (5-15)
SJC28 al basale, mediana (IQR)	5 (2-10)
VES al basale, media (± DS)	39.9 (± 24.9)
Erosioni al basale n (%)	36 (22.3%)
Noduli al basale, n (%)	8 (3.4%)

DS: deviazione standard; FR: fattore reumatoide; ACPA: anti-citrullinated peptide antibodies; BMI: body mass index; DAS-28: disease acrtivity score; TJC: tender joint count; SJC: swollen joint count; VES: velocità di eritrosedimentazione.

This study was supported by an unconditioned Research grant from Pfizer Inc.

INDEX

PERSISTENZA AL TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

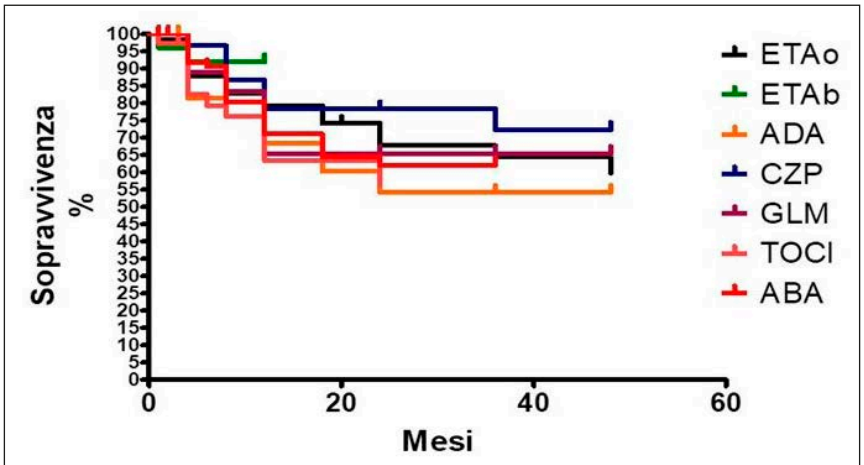
P65

V. Orefice, F. Ceccarelli, C. Alessandri, M. Di Franco, F. Miranda, C. Perricone, V. Riccieri, R. Scrivo, A. Sili Scavalli, F.R. Spinelli, S. Truglia, G. Valesini, R. Priori, F. Conti
Policlinico Umberto I, Università La Sapienza, Roma

Scopo dello studio. La persistenza al trattamento può essere considerata come un surrogato dell'efficacia e sicurezza dei farmaci biologici. Obiettivo del presente studio è stato quello di analizzare, in un contesto monocentrico, la sopravvivenza al trattamento con farmaci biologici in pazienti con Artrite Reumatoide (AR).
Pazienti e Metodi. Sono stati valutati pazienti con AR (criteri ACR 1987) che, a partire dal 2012, hanno intrapreso terapia con uno dei seguenti farmaci: Adalimumab (ADA), Etanercept-originale (ETAo), Etanercept-biosimilare (ETAb), Certolizumab (CZP), Golimumab (GLM), Abatacept (ABA), Tocilizumab (TOCI). Abbiamo incluso pazienti naive al trattamento o che avevano fallito una o più linee terapeutiche e registrato dati demografici, laboratoristici (inclusa positività per anticorpi anti-proteine citrullinate - ACPA), terapia concomitante con methotrexate (MTX). I pazienti sono stati valutati ogni 4 mesi e in occasione della sospensione [inefficacia primaria (IP), inefficacia secondaria (IS), evento avverso (EA)].
Risultati. Abbiamo valutato 391 pazienti [124 ETAo (M/F 25/99; età media±DS 58.2±14 anni; durata media±DS di malattia 124.1±85.3 mesi, ACPA+ 60.8%; MTX 42%, I linea 80.6%); 25 con ETAb (M/F 4/21; età media±DS 56.5±12 anni; durata media±DS di malattia 83.4± 56.5 mesi, ACPA+ 58.8%;MTX 44.0%, I linea 72%); 68 con ADA (M/F 13/55; età media±DS 54.8±15.9 anni; durata media±DS di malattia 143.2±120.4 mesi, ACPA+ 65.7%; MTX 51.4%, I linea 54.4%); 30 con CZP (M/F 5/25; età media±DS 58.7± 13.5 anni; durata media±DS di malattia 159.3± 90.3 mesi, ACPA+ 60%; MTX 46.6%, I linea 36.6%); 18 con GLM (M/F 1/17; età media±DS 54.5± 14.9 anni; durata media di malattia±DS 159.7±114.8 mesi; ACPA+ 90.9%; MTX 44.4%, I linea 44.4%); 37 con TOCI (M/F 5/32; età media±DS 57.1±13 anni; durata media±DS di malattia 174±125.9 mesi; ACPA+ 59.1%; MTX 37.8%, I linea 37.8%), 89 con ABA (M/F 15/74; età media±DS 60.1±14.7 anni; durata media±DS di malattia 157.2±117.6 mesi; ACPA+ 74.6%; MTX 55.1%, I linea 55%). La Figura 1 descrive la sopravvivenza al trattamento dei diversi farmaci biologici (analisi di Kaplan-Meier). L'analisi a 48 mesi evidenzia per CZP un tasso di sopravvivenza (72.4%) più alto rispetto a ETAo (59.8%, P=0.004) e ADA (54.2%, P=0.0002). Il tasso di sopravvivenza alla terapia con ADA risultava significativamente più alto nel sesso maschile (P=0.04, 95%IC 0.05-2.34; Cox proportional hazard regression analysis). Gli EA sono risultati la più frequente causa di sospensione per tutti i farmaci, eccetto per CZP, per il quale risultava essere la IP.
Conclusioni. Nel presente studio abbiamo valutato la sopravvivenza al trattamento con farmaci biologici in un'ampia coorte di pazienti con AR. L'analisi monocentrica ha consentito di garantire l'omogeneità della prescrizione terapeutica e della valutazione dei pazienti, che potrebbe essere inficiata nell'ambito di un'indagine multicentrica. I risultati del nostro studio evidenziano a 48 mesi un tasso di sopravvivenza più elevato per CZP rispetto a ETAo e ADA.

Keywords: *Artrite reumatoide, Biologici, Sopravvivenza.*

Figura 1 - Analisi di Kaplan-Meier della sopravvivenza al trattamento.



DURATA (mesi)	ETAo	ETAb	ADA	CZP	GLM	TOCI	ABA
Basale	100	100	100	100	100	100	100
4	87.9	92	81.5	96.7	88.9	82.5	91.9
8	82.7	92	76.1	86.6	83.3	76.2	80.4
12	79.2	92	68.5	78.4	65.5	63.5	71.1
24	67.8		54.2	78.4	65.5	56.4	62.1
36	64.4		54.2	72.4	65.5		62.1
48	59.8		54.2	72.4	65.5		

INDEX

PROFILO DI SICUREZZA DI BARICITINIB PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE FINO A 5,5 ANNI: UN'ANALISI DI SICUREZZA INTEGRATA AGGIORNATA

P66

M. Miele[1], M. Genovese[2], J. Smolen[3], T. Takeuchi[4], D. Hyslop[5], W. Macias[5], T. Rooney[5], L. Chen[5], C. Dickson[5], J. Riddle Camp[5], T. Cardillo[5], T. Ishii[6], K. Winthrop[7]

[1]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino, Firenze; [2]Stanford University Medical Center, Palo Alto, USA; [3]Medical University of Vienna, Austria; [4]Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; [5]Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; [6]Eli Lilly and Company, Kobe, Japan; [7]Oregon Health and Science University, Portland, USA

Scopo del lavoro. Descrivere i dati di sicurezza aggiornati su baricitinib (bari) provenienti da uno studio di estensione a lungo termine tuttora in corso sull'AR attiva da moderata a grave.
Materiali e Metodi. La sicurezza a lungo termine di bari in somministrazione monogiornaliera è stata valutata nel set di dati "all-bari-RA" [tutti i pazienti affetti da AR attiva esposti a bari provenienti da 8 studi randomizzati (4 di fase III, 3 di fase II, 1 di fase Ib) e da 1 studio di estensione a lungo termine (dati fino all'1° settembre 2016)]. Sono state fornite le precedenti analisi su all-bari-RA per un confronto (dati fino al 10 agosto 2015). I confronti con il placebo (PBO) sono stati valutati fino alla settimana 24 nel set di dati "PBO-4 mg" provenienti da 6 studi di fase II/III nei quali i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con bari 4mg, con censura al momento della rescue therapy o al cambio di terapia. Le risposte alle dosi sono state valutate in base ai dati di 4 studi di fase II/III nei quali i pazienti sono stati randomizzati al trattamento con 2 o 4 mg e includono i dati dello studio di estensione a lungo termine (set di dati "2 mg-4 mg-extended") con censura al momento della rescue o al cambio di terapia (analisi as-treated). A causa del periodo di latenza delle neoplasie maligne, il set di dati "2 mg 4 mg extended" è stato analizzato senza censura al momento della rescue o al cambio di terapia (analisi as-randomized). Sono stati calcolati i tassi di incidenza (IR) per 100 pazienti-anno (PY).
Risultati. 3492 pazienti hanno ricevuto baricitinib per un totale di 6637 pazienti-anno di esposizione (aumento >2400 PY dall'analisi precedente); l'esposizione massima è stata di 5,5 anni. Non sono state rilevate differenze per bari 4mg vs PBO in termini di eventi avversi che hanno determinato l'interruzione permanente del farmaco sperimentale, decessi,

Tabella I - Esiti di sicurezza con esposizione a baricitinib per un periodo massimo di 5,5 anni.

	PBO-bari 4 mg[a] (6 studi, fino alla settimana 24)		Bari 2 mg-4mg-extended[b] (4 studi, incluso lo studio di estensione a lungo termine)		All-bari-RA 1 settembre 2016	All-bari-RA 10 agosto 2015
	PBO	Bari 4 mg	Bari 2 mg	Bari 4 mg	All Bari RA	All Bari RA
Esposizione						
N. di pazienti	1070	997	479	479	3492	3464
Pazienti-anno di esposizione	393,8	409,4	554,5	604	6637	4214
Mediana, giorni	166	169	257,0	342	760 (2,1 anni)	--
Esposizione massima, giorni	235	211	1276	1991	2019 (5,5 anni)	--
Interruzione permanente per AE, n (EAIR)	35 (8,9)	47 (11,5)	37 (6,6)	55 (8,9)	393 (5,8)	255 (6,1)
Mortalità, n (IR), [IC al 95%]	2 (0,5) [0,1, 1,8]	3 (0,7) [0,1, 2,1]	1 (0,18) [0,00, 1,0]	3 (0,49) [0,1, 1,4]	22 (0,33) [0,2, 0,5]	13 (0,3)
Neoplasia maligna, n (IR), [IC al 95%]						
Neoplasia maligna escluso NMSC	2 (0,5) [0,1, 1,8]	2 (0,5) [0,1, 1,7]	3 (0,5) [0,1, 1,6]	8 (1,3) [0,6, 2,6]	52 (0,8) [0,6, 1,0]	29 (0,7)
	--	--	7 (0,7)[RAN] [0,3, 1,4]	9 (0,9)[RAN] [0,4, 1,6]	--	--
Linfoma	0	0	0	1 (0,09) [0,002, 0,52]	6 (0,09) [0,03, 0,19]	3 (0,07)
NMSC	1 (0,2) [0,0, 1,4]	3 (0,7) [0,1, 2,1]	2 (0,4) [0,04, 1,3]	6 (1,0) [0,4, 2,2]	24 (0,4) [0,2, 0,5]	17 (0,4)
Infezioni, n (IR), [IC al 95%]						
Infezione grave	17 (4,2) [2,5, 6,8]	16 (3,8) [2,2, 6,2]	18 (3,3) [1,9, 5,2]	29 (4,8) [3,2, 6,9]	194 (2,9) [2,5, 3,4]	137 (3,2)
Herpes zoster	4 (1,0) [0,3, 2,5]	18 (4,3)* [2,6, 6,8]	15 (2,7) [1,5, 4,5]	23 (3,8) [2,4, 5,7]	212 (3,2) [2,8, 3,7]	143 (3,4)
TB	0	1 (0,2) [0,01, 1,33]	0	6 (0,57) [0,21, 1,23]	10 (0,15) [0,07, 0,27]	7 (0,17)
MACE[c], n (IR), [IC al 95%]	2 (0,5) [0,1, 2,0]	3 (0,8) [0,2, 2,2]	1 (0,2) [0,0, 1,1]	2 (0,4) [0,05, 1,4]	31 (0,5) [0,4, 0,7]	16 (0,5)
Perforazione gastrointestinale, n (IR), [IC al 95%]	0	0	0	1 (0,20) [0,00, 0,92]	3 (0,05) [0,01, 0,13]	2 (0,05)

IC al 95% per IR basato sulla distribuzione di Poisson.
[a]Dati dal periodo di trattamento fino alla settimana 24, con dati fino al salvataggio/cambio di terapia.
[b]Tutte le analisi basate sul metodo as-treated (dati censurati al salvataggio o alla modifica della dose), salvo diversamente specificato.
[RAN]Nell'analisi "as-randomized" per le neoplasie maligne eccetto l'NMSC, tutti i dati sono stati attribuiti al gruppo di trattamento randomizzato iniziale a prescindere dal salvataggio o dalle modifiche della dose. I pazienti-anno del tempo di osservazione con l'analisi as-randomized sono stati 1055 e 1064, rispettivamente per i gruppi da 2mg e 4mg.
[c]I potenziali eventi avversi cardiovascolari (CV) degli studi di fase III e dello studio di estensione a lungo termine, individuati dagli sperimentatori o in base a un elenco predefinito di eventi, sono stati giudicati da un comitato esterno e indipendente incaricato di valutare gli endpoint clinici, il quale è stato mantenuto in cieco per i trattamenti assegnati.
*P<0,05 per bari 4 mg vs placebo sulla base della percentuale di pazienti con l'evento.
AE, eventi avversi; Bari, baricitinib; EAIR, tassi di incidenza aggiustati per l'esposizione per 100 anni-paziente (tempo di esposizione non censurato all'evento); IC, intervallo di confidenza; IR, tasso di incidenza per 100 pazienti-anno (tempo di osservazione censurato all'evento); MACE, evento avverso cardiovascolare maggiore; NMSC, cancro della cute non-melanoma; n, numero di pazienti in una categoria specifica; PBO, placebo; TB, tubercolosi.

INDEX

neoplasie maligne, infezioni gravi o eventi avversi cardiovascolari maggiori. L'IR di herpes zoster è stato significativamente superiore per bari 4 mg rispetto a PBO (IR 1,0 vs 4,3). In "2 mg-4 mg-extended", non sono state osservate differenze significative (2 mg vs 4 mg) per gli eventi sopramenzionati. L'IR di neoplasie maligne (escluso il cancro della cute non-melanoma) è stato di 0,5 e 1,3, rispettivamente per 2mg e 4mg (analisi as-treated) e di 0,7 e 0,9 (analisi as-randomized). I tassi di incidenza per gli eventi sopramenzionati e per linfoma (0,09), perforazione gastrointestinale (0,05) e tubercolosi (0,15, tutti in aree endemiche) nell'"all-bari-RA" attuale sono stati simili a quelli riportati precedentemente. Meno dell'1% dei pazienti ha interrotto il trattamento a causa di valori di laboratorio anomali.

Conclusione. Baricitinib ha mantenuto un profilo di sicurezza simile ai precedenti report e accettabile nel contesto dell'efficacia dimostrata.

Bibliografia

Smolen, ARD. 2016.
Taylor, NEJM. 2017.
Genovese, NEJM. 2016.

Keywords: *Baricitinib, Sicurezza, Artrite reumatoide.*

INDEX

INTERRUZIONI TEMPORANEE DEL FARMACO SPERIMENTALE NEL CORSO DEL PROGRAMMA DI FASE III SU BARICITINIB PER IL TRATTAMENTO DELL'ARTRITE REUMATOIDE

P67

M. Mezzetti[1], P. Emery[2], Y. Tanaka[3], T. Cardillo[4], D. Schlichting[4], S. Beattie[4], L. Chen[4], T. Rooney[4], J. Smolen[5]

[1]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino, Firenze; [2]Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds NIHR Leeds Musculoskeletal Biomedical Res, Leeds, United Kingdom; [3]The First Department of Internal Medicine, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; [4]Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; [5]Medical University of Vienna, Austria

Scopo del lavoro. L'interruzione temporanea della terapia per l'AR è comune nella pratica clinica; pertanto, la clearance rapida e la bassa immunogenicità possono essere caratteristiche utili dei DMARD. Baricitinib (Bari) è un inibitore selettivo non biologico delle Janus chinasi (JAK)1 e JAK2 con un'emivita farmacocinetica di circa 13 ore. Ha dimostrato un miglioramento dell'efficacia clinica rispetto a MTX, adalimumab e PBO con un profilo di sicurezza soddisfacente se somministrato una volta al giorno a pazienti affetti da AR in 4 studi di fase III completati. L'obiettivo è caratterizzare le interruzioni temporanee del farmaco sperimentale durante questi studi ed esplorare la cinetica dei sintomi dell'AR durante e dopo l'interruzione.

Materiali e Metodi. Durante gli studi di fase III su Bari,

Tabella I - Sintesi delle interruzioni temporanee durante gli studi completati di fase III su baricitinib nell'AR**.

	Studio RA-BEAM (0-24/0-52, dati fino alla rescue)			Studio RA-BUILD (0-24, dati fino alla rescue)		
	PBO (N=488)	BARI 4 mg (N=487)	ADA (N=330)	PBO (N=228)	BARI 2 mg (N=229)	BARI 4 mg (N=227)
Numero totale di interruzioni della dose, I	67	62/103	30/46	32	24	40
Pazienti con ≥1 interruzione, n (% di N)	54 (11,1)	50 (10,3)/ 75 (15,4)	28 (8,5)/ 40 (12,1)	29 (12,7)	21 (9,2)	34 (15,0)
Numero di interruzioni per paziente interrotto, media	1,2	1,2/1,4	1,1/1,2	1,1	1,1	1,2
Tempo dalla prima dose alla prima interruzione, media, giorni	68,9	70,6/126,9	73,2/112,3	53,1	41,0	53,6
Durata delle singole interruzioni, media (DS), giorni	11,7 (13,2)	11,4 (9,4)/ 15,1 (15,7)	19,4 (24,6)/ 23,1 (29,1)	11,6 (10,2)	12,3 (12,6)	10,7 (9,8)
Categorie durata dell'interruzione, m (% di I)						
0-7 giorni	35 (52,2)	26 (41,9)/ 44 (42,7)	10 (33,3)/ 15 (32,6)	16 (50,0)	10 (41,7)	20 (50,0)
8-14 giorni	14 (20,9)	15 (24,2)/ 26 (25,2)	10 (33,3)/ 16 (34,8)	7 (21,9)	8 (33,3)	10 (25,0)
15-21 giorni	6 (9,0)	5 (8,1)/ 6 (5,8)	4 (13,3)/ 4 (8,7)	5 (15,6)	4 (16,7)	4 (10,0)
22-28 giorni	3 (4,5)	5 (8,1)/ 14 (13,6)	0/1 (2,2)	1 (3,1)	0 (0,0)	3 (7,5)
>28 giorni	5 (7,5)	4 (6,5)/ 13 (12,6)	5 (16,7)/ 10 (21,7)	3 (9,4)	2 (8,3)	3 (7,5)
Motivo dell'interruzione, n (% di N)						
Evento avverso	44 (9,0)	46 (9,4)/ 68 (14,0)	26 (7,9)/ 37 (11,2)	24 (10,5)	16 (7,0)	26 (11,5)
Valore di laboratorio anomalo	10 (2,0)	3 (0,6)/ 6 (1,2)	0,0	4 (1,8)	5 (2,2)	6 (2,6)
Decisione dello sperimentatore	3 (0,6)	2 (0,4)/ 2 (0,4)	2 (0,6)/ 3 (0,9)	2 (0,9)	0	2 (0,9)

Abbreviazioni: PBO = Placebo; BARI = baricitinib; ADA = adalimumab; N = numero di pazienti nella popolazione safety; n = numero di pazienti nella categoria specificata; m = numero di interruzioni nella categoria specificata. *Le interruzioni si basano sul farmaco sperimentale in compresse da assumere quotidianamente. †Per interruzione temporanea si intende una sospensione temporanea del farmaco sperimentale seguita dalla ripresa della farmaco sperimentale nel corso dello studio.

INDEX

Tabella II - Sintesi dei punteggi giornalieri dei dati ePRO tra i pazienti ritrattati dopo le interruzioni del farmaco in studio*.

	Placebo 25 (25)[b,o]				Baricitinib[d] 54 (52)[b]			
Media (DS)	Avvio del farmaco sperimentale[p]	Pre-interruzione[f]	Ultimi valori durante l'interruzione[g]	Post-interruzione[h]	Avvio del farmaco sperimentale[p]	Pre-interruzione[f]	Ultimi valori durante l'interruzione[g]	Post-interruzione[h]
Durata MJS	106 (87)	118 (157)	126 (159)	116 (159)	160 (167)	137 (164)	135 (171)	121 (188)
Gravità MJS	5,5 (2,1)	4,3 (2,0)	4,5 (2,0)	4,2 (1,9)	5,8 (2,0)	4,2 (2,2)	4,4 (2,2)	3,8 (2,1)
Peggiore episodio di dolore articolare	5,8 (1,7)	4,6 (2,0)	4,9 (2,0)	4,4 (1,9)	6,1 (2,0)	4,6 (2,2)	4,7 (2,1)	4,2 (2,1)
Peggiore episodio di stanchezza	5,5 (2,5)	4,7 (2,2)	4,7 (2,2)	4,1 (2,0)	5,5 (2,0)	4,7 (2,3)	4,9 (2,5)	4,2 (2,4)

Abbreviazioni: ePRO = dato elettronico degli esiti riferiti dai pazienti, MJS = rigidità articolare mattutina. [b] I dati presentati sono combinati degli studi RA-BEAM e RA-BUILD. [d]Numero di interruzioni (numero di pazienti), sono escluse le interruzioni senza almeno 3 registrazioni sul diario durante l'interruzione. [o]Per gravità MJS, sono 26 (26). [p]Include le dosi combinate di baricitinib (2 mg e 4 mg). [f]Media dei valori ottenuti nei primi 3 giorni dopo la randomizzazione. [g]Media di un massimo di 3 valori più recenti ottenuti nei 7 giorni precedenti l'interruzione. [h]Media dei 3 valori più recenti ottenuti negli ultimi 7 giorni dell'interruzione. [i]Media degli ultimi 3 valori disponibili ottenuti dopo l'interruzione e prima di qualsiasi interruzione successiva o della visita prevista dallo studio alla settimana 12.

gli sperimentatori erano tenuti a documentare le interruzioni temporanee, incluso le tempistiche, le ragioni e la durata, utilizzando moduli elettronici per la segnalazione dei casi. In 2 studi, i pazienti hanno registrato sintomi di AR (durata e gravità della rigidità articolare mattutina, peggiore episodio di stanchezza e peggiore episodio di dolore articolare) ogni giorno per 12 settimane. Le analisi post hoc hanno esaminato le variazioni di questi punteggi tra i pazienti randomizzati almeno 7 giorni prima dell'interruzione, con un'interruzione della durata minima di 3 giorni, e sottoposti nuovamente al trattamento.

Risultati. Nei 3 studi controllati verso placebo, soltanto nello studio RA-BEACON in pazienti con risposta inadeguata (IR) a DMARD biologico le interruzioni si sono verificate in una percentuale maggiore di pazienti con Bari rispetto a PBO. Nei 2 studi controllati verso comparatore attivo, i tassi più bassi di interruzione si sono registrati nel braccio Bari in monoterapia dello studio RA-BEGIN controllato verso MTX in pazienti naïve a DMARD. I motivi più frequenti di interruzione sono stati gli eventi avversi (infezioni prevalentemente non gravi, lievi o moderate, nella maggior parte dei casi a livello delle vie respiratorie). La maggior parte delle interruzioni ha avuto una durata pari o inferiore a 2 settimane; in RA-BEAM, la durata delle interruzioni è risultata inferiore per Bari rispetto ad adalimumab. Le misurazioni sul diario hanno indicato un aumento modesto dei sintomi durante l'interruzione rispetto all'ultimo valore pre-interruzione, con un ritorno ai valori pre-interruzione o un miglioramento degli stessi dopo la ripresa del farmaco sperimentale.

Conclusioni. In linea con le sue caratteristiche farmacologiche, le brevi interruzioni temporanee di Bari durante gli studi di fase III sono risultate associate a aumenti contenuti dei sintomi di AR, i quali si sono risolti dopo la ripresa della terapia. Una piccola molecola con un'emivita breve può offrire vantaggi rispetto alle terapie biologiche iniettabili per quanto riguarda l'interruzione del farmaco per causa clinica nei pazienti affetti da AR.

Keywords: *Baricitinib, Interruzione temporanea, Studi di fase III.*

INDEX

EFFICACIA DELLA TERAPIA IPERBARICA IN UN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE DI LUNGA DURATA E OSTEOMIELITE CRONICA SECONDARIA A TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

P68

F. Marino, V. Nucera, E. Gerratana, S. Sorbara, D. Sangari, F. Atzeni
A.O.U. Policlinico Universitario G. Martino, Messina

Scopo del lavoro. L'osteomielite è una malattia infiammatoria dell'osso causata da un agente infettivo, che nella forma cronica si associa ad elevata morbidità e mortalità. La terapia iperbarica, in associazione con l'antibioticoterapia e il debridement chirurgico, si è dimostrata efficace per il trattamento dell'osteomielite per le sue capacità antinfiammatorie, immunomodulanti e rivascolarizzanti. Descriviamo il caso di una paziente di 52 anni affetta da Artrite reumatoide sieropositiva, di lunga durata, esordita nel 1993, diagnosticata secondo i criteri ACR 1987, e multiple comorbidità (ipertensione arteriosa, dislipidemia, osteoporosi complicata da fratture vertebrali e aspetto simil-Cushing secondari a terapia corticosteroidea associati ad infezioni ricorrenti).
Materiali e Metodi. La paziente è stata trattata per diversi anni con DMARDs convenzionali (leflunomide, methotrexate) in monoterapia o in combinazione con farmaci biologici (adalimumab, infliximab, rituximab, tocilizumab) in associazione con corticosteroidi a basso dosaggio (5 mg/die), sospesi per inefficacia o effetti collaterali (es. artrite settica del gomito destro).
Risultati. A Novembre 2017 la paziente si presenta alla nostra osservazione per comparsa di dolore, tumefazione e rossore a carico del piede e della caviglia destra. L'esame obiettivo mostra dolore e tumefazione a carico del piede destro e dell'articolazione tibio-tarsica destra. Gli esami di laboratorio evidenziano: GB 24.400 mmc (v.n. 4500-9000 mmc), neutrofili 90% (60-70%), linfociti 6% (20-25%), VES 73 mm/h (v.n. 0-15 mm/h), PCR 0.70 mg/dl (v.n. 0-0.5 mg/dl), pro-calcitonina 0.12 ng/ml (<0.5). L'Rx dell'articolazione tibio-tarsica e del piede destro mostra "riassorbimento a carico dell'epifisi prossimale della falange prossimale del IV raggio del piede destro con avulsione dal IV metatarso e accorciamento in toto del dito. Diffusi segni di sclerosi, irregolarità corticali ed ipotrofia ossea". La RMN mostra "erosioni del rivestimento cartilagineo in corrispondenza dell'art. tibio-astragalica e sotto-astragalica con diffusa sofferenza come per edema dell'osso subcondrale della tibio-astragalica, sotto-astragalica posteriore e tibio-peroneale e modesto versamento articolare". Dopo debridement ed esame colturale del campione, viene posta diagnosi di osteomielite da Staphylococcus aureus a carico del piede destro, sospesa la terapia con anti-IL6 (tocilizumab) e ricoverata presso UOC di Malattie Infettive, dove viene sottoposta a terapia antibiotica e.v. in combinazione con la terapia iperbarica. Dopo quattro cicli (80 sedute) di terapia iperbarica la paziente riferisce notevole miglioramento della sintomatologia dolorosa, all'esame obiettivo l'articolazione appare non tumefatta né dolente, gli indici di flogosi sono nella norma. La RMN di controllo evidenzia "risoluzione dell'edema osseo".
Conclusioni. Le infezioni severe sono un effetto collaterale frequente nei pazienti affetti da AR in trattamento con i DMARD biologici. L'osteomielite è una complicanza rara ma difficile da trattare. Il nostro caso dimostra che una terapia aggressiva e l'utilizzo della terapia iperbarica sono in grado di indurre la remissione.

Keywords: *Artrite reumatoide, Osteomielite cronica, Terapia iperbarica.*

INDEX

IMPATTO SULLA WORK ABILITY DI UN ANNO DI TRATTAMENTO CON FARMACI BIOLOGICI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI DA UNA CASISTICA ITALIANA

P69

M. Manara[1], R. Caporali[2], R. Gorla[3], E. Fusaro[4], R. Pellerito[5], P. Rocchetta[6], P. Sarzi Puttini[7], S. Capri[8], L. Sinigaglia[1]
[1]ASST Pini-CTO, Milano; [2]Università di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; [3]Spedali Civili, Brescia; [4]Città della Salute e della Scienza, Torino; [5]Ospedale Mauriziano, Torino; [6]ASO SS. Antonio e Biagio e C. Arrigo, Alessandria; [7]Ospedale L. Sacco, Milano; [8]School of Economics and Management, LIUC University, Castellanza, Varese

Scopo del lavoro. L'attività di malattia può influenzare significativamente la work ability dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR). I farmaci biologici sono in grado di controllare l'attività di malattia, ma il loro effetto sugli outcome di produttività lavorativa non è ancora stato adeguatamente studiato nella popolazione italiana. Obiettivo dello studio è stato quello di valutare l'impatto della terapia con biologi sugli *outcome* di produttività lavorativa in una coorte italiana di pazienti con AR attiva, mai trattati in precedenza con farmaci biologici.
Materiali e Metodi. Il nostro studio multicentrico prospettico ha incluso consecutivamente tutti i pazienti con AR attiva in età lavorativa (18-65 anni) che ricevevano indicazione al primo trattamento con farmaci biologici. I dati demografici e clinici sono stati raccolti al basale e alle visite di controllo a 6 e 12 mesi, insieme agli outcome di produttività lavorativa, valutati con la versione italiana dei questionari RA-specific work productivity survey (WPS-RA) ed Health and Labour Questionnaire (HLQ). L'obiettivo principale dello studio è stato valutato a un anno di trattamento in termini di variazione nel numero dei giorni di assenza o ridotta produttività lavorativa.
Risultati. Sono stati inclusi 100 pazienti provenienti da 7 centri di Reumatologia dell'Italia del Nord con AR attiva [DAS28 medio: 5,1 (DS 0,9); SDAI mediano: 25,2 (IQR 18,7-33,2)]. La maggior parte dei pazienti era di sesso femminile (85%), con un'età media di 49,1 (SD: 10,3) anni e una durata mediana di malattia di 7 (IQR: 3-14) anni. Il 68% di essi è stato trattato con inibitori del TNF, il 24% con Abatacept e l'8% con Tocilizumab. Al basale 39 soggetti non svolgevano un'attività lavorativa retribuita. Dopo un anno di trattamento, 85 pazienti erano ancora presenti al follow-up, con un miglioramento di tutti gli indici di attività di malattia [DAS28 medio: 2,8 (DS 1,3); SDAI mediano: 5,1 (IQR 1,9-12,9)]. Nei soggetti che svolgevano un'attività lavorativa retribuita si è osservata una significativa riduzione del numero di giorni di lavoro persi (assenteismo) e del numero di giorni in cui vi era una riduzione della produttività sul lavoro superiore al 50% (presentismo); in tutta la popolazione in studio inoltre si è osservata una significativa riduzione nel numero di giorni persi in termini di lavoro domestico e attività sociali (Tabella).
Conclusioni. Un anno di trattamento con farmaci biologici è risultato associato a un significativo miglioramento negli indicatori di produttività lavorativa retribuita e domestica in una coorte italiana di pazienti affetti da AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Biologici, Work ability.*

	Basale [media (DS)]	12 mesi [media (DS)]	p (t-test per dati appaiati)
Numero di giorni di lavoro persi (assenteismo)	2.5 (3.6)	0.5 (1.3)	0.003
Numero di giorni con ridotta produttività lavorativa (presenteismo)	6.7 (7.9)	0.7 (1.6)	0.000
Impatto dell'artrite sull'attività lavorativa retribuita (in scala 0-10)	3.8 (3.6)	1.3 (2.1)	0.014
Numero di giorni di lavoro domestico persi	7.5 (8.9)	3.2 (6.2)	0.000
Numero di giorni con ridotta produttività lavorativa domestica	8.9 (9.6)	2.9 (5.3)	0.000
Numero di giorni di attività sociale persi	6.8 (9.3)	1.9 (4.8)	0.000
Numero di giorni in cui è stato necessario un aiuto esterno per lo svolgimento di lavoro domestico	5.5 (8.2)	1.5 (4.6)	0.000
Impatto dell'artrite sull'attività lavorativa domestica (in scala 0-10)	6.1 (2.8)	3.1 (3)	0.000

INDEX

BASSI TASSI DI PROGRESSIONE DEL DANNO ARTICOLARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON BARICITINIB

P70

L. Maldera[1], D. Van Der Heijde[2], M. Schiff[3], Y. Tanaka[4], R. Klar[5], L. Xie[6], G. Meszaros[6], T. Ishii[6], M. Casillas[6], R. Ortmann[6], P. Emery[7]

[1]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino, Firenze; [2]Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; [3]University of Colorado, Denver, USA; [4]School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health, Kitakyushu, Japan; [5]IQVIA, Durham, USA, [6]Eli Lilly and Company, Indianapolis, USA; [7]University of Leeds, Leeds, United Kingdom

Scopo del lavoro. Negli studi di fase III, baricitinib ha impedito la progressione radiografica a 1 anno in pazienti con artrite reumatoide (AR) attiva che erano naïve ai DMARD - RA-BEGIN – o che avevano avuto una risposta inadeguata ai DMARD sintetici convenzionali (csDMARD-IR) - RA-BEAM e RA-BUILD. L'obiettivo di queste analisi era valutare la progressione radiografica a 2 anni nei pazienti di questi studi di fase III che erano stati inclusi nello studio di estensione a lungo termine, RA-BEYOND.

Metodi. Una volta completato uno studio di fase III su baricitinib, i pazienti potevano entrare in RA-BEYOND. Alla settimana 52, i pazienti naïve a DMARD nello studio RA-BEGIN che stavano ricevendo metotrexato [MTX] in monoterapia o la terapia di combinazione baricitinib+MTX sono passati a baricitinib 4 mg in monoterapia; i pazienti dello studio RA-BEAM con risposta inadeguata a MTX che ricevevano adalimumab (ADA) sono passati a baricitinib 4 mg con terapia di fondo con MTX. Alla settimana 24, i pazienti dello studio RA-BUILD con risposta inadeguata a csDMARD che ricevevano placebo sono passati a baricitinib 4mg in combinazione con un csDMARD. Le radiografie al basale, al primo anno e al secondo anno sono state valutate mediante il punteggio van der Heijde-mTSS (Total Sharp Score modificato).

Risultati. L'82,5% dei pazienti degli studi è stato arruolato nello studio RA-BEYOND e l'87,6% di questi ha potuto essere inserito nell'analisi radiografica.

Al secondo anno, come mostrato precedentemente al primo anno, la progressione strutturale è stata significativamente inferiore con baricitinib iniziale (compresa la monoterapia) vs MTX o placebo (Tabella).

Conclusioni. Il trattamento con baricitinib orale in somministrazione monogiornaliera ha determinato tassi inferiori di progressione radiografica per un periodo fino a 2 anni.

Il presente abstract è stato presentato precedentemente al congresso EULAR 2017 ed è stato pubblicato su Annals of the Rheumatic Diseases. 2017; 76 (Suppl. 2), 510-511.

Keywords: *Baricitinib, Danno articolare, Artrite reumatoide.*

Percentuale di pazienti senza progressione radiografica; n/N (%)

ΔmTSS (1)	Da MTX a Bari 4 mg in monoterapia[1] (N=138)	Bari 4 mg in monoterapia (N=121)	Da Bari 4 mg + MTX a Bari 4 mg in monoterapia[1] (N=151)
≤SDC (1,64)	96/136 (70,6)	92/117 (78,6)	131/150 (87,3)***
ΔmTSS (2)	**Da placebo a Bari 4 mg[2] (N=361)**	**Bari 4 mg (N=385)**	**Da ADA a Bari 4 mg[3] (N=263)**
≤SDC (1,97)	252/357 (70,6)	311/376 (82,7)***	217/260 (83,5)***
ΔmTSS (3)	**Da placebo a Bari 4 mg[4] (N=157)**	**Bari 2 mg (N=165)**	**Bari 4 mg (N=152)**
≤SDC (1,48)	112/153 (73,2)	126/163 (77,3)	130/149 (87,2)**

1) Da RA-BEGIN a RA-BEYOND; (2) da RA-BEAM a RA-BEYOND; (3) da RA-BUILD a RA-BEYOND
I pazienti sono passati a baricitinib 4 mg nei seguenti punti temporali: [1] ingresso in RA-BEYOND (settimana 52); [2] rescue o settimana 24; [3] rescue o ingresso in RA-BEYOND (settimana 52); [4] rescue o ingresso in RA-BEYOND (settimana 24)
Δ = variazione rispetto al basale; SDC = minima variazione rilevabile. Modello di regressione logistica utilizzato per testare la differenza tra i gruppi; **p≤0,01,***p≤0,001 vs placebo (RA-BEAM, RA-BUILD) o MTX (RA-BEGIN)

INDEX

EFFICACIA A BREVE TERMINE DI ETANERCEPT BIOSIMILARE VERSUS ORIGINALE: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO PROSPETTICO LONGITUDINALE

P71

R. Lucchetti, F. Ceccarelli, C. Perricone, S. Truglia, F. Miranda, M. Di Franco, V. Riccieri, R. Scrivo, A. Sili Scavalli, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, R. Priori, F. Conti
Sapienza, Università di Roma

Scopo dello studio. L'introduzione degli anti-TNF ha rivoluzionato l'approccio terapeutico e l'outcome dei pazienti con Artrite Reumatoide (AR). Negli ultimi anni sono stati introdotti i farmaci biosimilari, agenti biologici simili in termini di qualità, sicurezza ed efficacia rispetto al farmaco originale, ma con alcune differenze relative a carica e glicosilazione. Tali differenze non modificano la funzionalità biologica del farmaco e quindi la capacità di legare il TNF circolante. A fronte degli studi clinici randomizzati che hanno valutato l'efficacia di Etanercept biosimilare (ETAb), non sono disponibili dati di real-life. Scopo del presente studio è stato quello di confrontare l'efficacia di ETAb rispetto all'originale (ETAo) in una coorte di pazienti con AR.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio monocentrico caso-controllo nel quale sono stati arruolati consecutivamente, a partire dal 2015, pazienti affetti da AR trattati con ETAo o ETAb. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione clinica con raccolta di dati demografici, anamnestici e laboratoristici; la valutazione articolare comprendeva la conta delle articolazioni dolenti e tumefatte, la quantificazione dell'attività di malattia del paziente mediante scala analogico-visiva (0-100). Il DAS28 è stato impiegato per la stima dell'attività di malattia e l'indice HAQ per la valutazione della disabilità. I pazienti sono stati valutati al basale (T0) e dopo 4 (T1) e 12 mesi (T2) e la risposta alla terapia è stata valutata mediante i criteri EULAR.

Risultati. Sono stati arruolati 35 pazienti trattati con ETAb (M/F 2/33; età mediana 63 anni, IQR 21; durata mediana di malattia: 108 mesi, IQR 138) e 40 con ETAo (M/F 5/35; età mediana 60.5 anni, IQR 20; durata mediana di malattia: 102 mesi, IQR 141). Il farmaco era prescritto in prima linea nel gruppo ETAb nel 71.4% e nel gruppo ETAo nell'80.0% (P=NS). Al T0 non si evidenziavano differenze significative fra i due gruppi in termini di DAS28 [ETAb: 4.6 (IQR 1.8), ETAo: mediana 4.3 (IQR 1.9), P=NS] e HAQ [ETAb: mediana 1 (IQR 1.05), ETAo: mediana 1 (IQR 0.85), P=NS]. In entrambi i gruppi si otteneva una riduzione significativa dei valori di DAS28 a T1 (ETAb: p=0.01; ETAo: p<0.0001) e T2 (ETAb 0.0007; ETAo: p=0.0002; Figura 1A). Per quanto concerne il raggiungimento della remissione (DAS28<2.6), al T1 si registrava una prevalenza significativamente più alta nel gruppo trattato con ETAo (53.8%) rispetto a quello trattato con ETAb (26.7%; p=0.0002; Fig. 1B).

Conclusioni. I nostri risultati documentano l'efficacia di ETAb, dimostrata dalla riduzione significativa dei valori di DAS28 dopo 4 e 12 mesi di trattamento, analogamente a quanto riscontrato nel gruppo trattato con ETAo. Tuttavia, ETAo risultava in grado di determinare una condizione di remissione in fase precoce (4 mesi) in una percentuale significativamente maggiore di pazienti rispetto al farmaco biosimilare.

Keywords: *Artrite reumatoide, Etanercept, Biosimilari.*

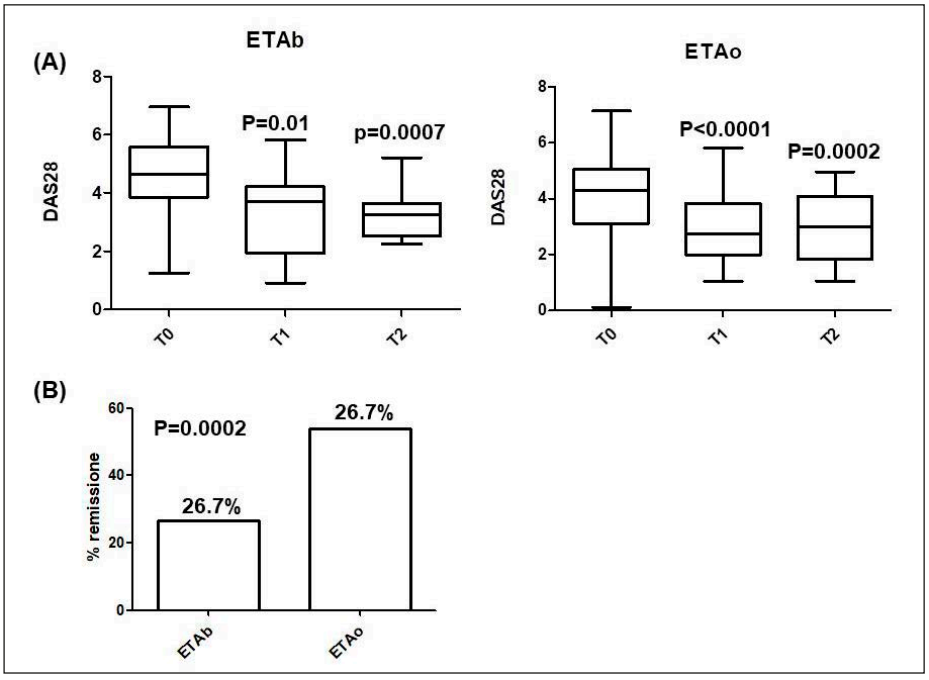


Figura 1 - (A) Box and whiskers relativi all'andamento del DAS28 a T0, T1 e T2 nel gruppo di pazienti trattati con ETAb e ETAo. (B) Percentuale di pazienti in remissione (DAS28<2.6) a T1 nel gruppo di pazienti trattati con ETAb e ETAo.

INDEX

LOW INFLAMMATION ON MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS THAT ACHIEVED SUSTAINED CLINICAL REMISSION ON ADALIMUMAB: DATA FROM THE PREDICTRA STUDY

P72

I. Lagunes[4], P. Emery[1], G. Burmester[2], E. Naredo[3], Y. Zhang[4], X. Wang[4], M. Hojnik[5], P. Conaghan[1]

[1]University of Leeds and NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds, UK; [2]Charité-University Medicine Berlin, Free University and Humboldt University Berlin, Germany; [3]Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid, Spain; [4]AbbVie, North Chicago, USA; [5]AbbVie, Ljubljana, Slovenia

Background. ACR and EULAR recommend bDMARD tapering in patients (pts) with rheumatoid arthritis (RA) who achieved stable clinical remission. However, there are limited systematically collected data on objective magnetic resonance imaging (MRI)-assessed levels of musculoskeletal inflammation, especially tenosynovitis, in RA pts in stable clinical remission with previous data derived from a range of cohorts with differing definitions of clinical remission.

Objective. To evaluate within the PREDICTRA study the extent of disease control, in particular MRI inflammation, in

Table I - Summary of Patient Characteristics.

Patient Characteristic (N=122)	Mean (SD)*
Duration of prior adalimumab, years	5.1 (3.0)
Duration of remission, years	2.2 (2.0)
Concomitant csDMARDs dose, mg	
Methotrexate (weekly)	13.2 (5.5)
Hydroxychloroquine (daily)	228.6 (75.6)
Sulfasalazine (daily)	750.0 (288.7)
Concomitant oral corticosteroids dose, mg (daily)	3.2 (1.7)
Anti-cyclic citrullinated peptide (ACCP), Unit	286.6 (206.4)
ACCP positive, n (%)	63 (52.9)
Rheumatoid factor (RF), KU/L	139.5 (395.4)
RF positive, n (%)	90 (76.3)
C-reactive protein (CRP), mg/L	5.3 (28.0)
Erythrocyte sedimentation rate (ESR), mm/hr	11.4 (8.4)
Tender joint count (TJC) 68	0.3 (0.6)
Swollen joint count (SJC) 66	0.1 (0.3)
DAS28 (ESR)	1.7 (0.6)
Clinical Disease Activity Index (CDAI)	1.3 (1.4)
Simplified Disease Activity Index (SDAI)	1.8 (3.0)
Patient's Global Assessment of Disease Activity –VAS, 0-100 mm	6.4 (8.9)
Physician's Global Assessment of Disease Activity – VAS, 0-100 mm	3.7 (5.0)
Pain – VAS, 0-100 mm	8.5 (11.5)
HAQ-DI	0.3 (0.4)
SF-36 MCS	54.4 (7.7)
SF-36 PCS	50.1 (7.8)
MRI OMERACT scores	
Synovitis, Range 0-24	3.5 (3.1)
Osteitis, Range 0-75	1.0 (2.0)
Tenosynovitis, Range 0-30	2.7 (2.7)
Erosion, Range 0-250	21.4 (26.9)

*All values are Mean (SD) unless otherwise specified

ACCP = Anti-cyclic citrullinated peptide; CRP = C-reactive protein; ESR = Erythrocyte sedimentation rate; EAMs = extra-articular manifestations; HAQ-DI = Health Assessment Questionnaire – Disability Index; IBD = inflammatory bowel disease; MCS = mental component summary; OMERACT = Outcome Measures in Rheumatoogy; PCS = physical component summary; Pts = patients; RF = rheumatoid factor; SD = standard deviation; SF-36=Short form 36-item health survey; VAS = Visual Analogue Scale.

INDEX

RA patients in DAS28-based stable clinical remission attained on adalimumab (ADA) at the standard dosing of 40 mg every other week (eow).

Methods. PREDICTRA is a multicenter, randomized, double-blind study generating data on pt and disease characteristics that may predict the clinical course of ADA dose-tapering for RA pts in stable clinical remission. RA pts with DAS28-CRP or -ESR <2.6 for >=6 months following treatment with originator ADA 40 mg eow for >=12 months in clinical practice were eligible to enter a 4-week (wk) lead-in study period with continued standard ADA dosing. Pts must have had confirmed DAS28-ESR <2.6 at the beginning and end of the lead-in period and quality-verified MRI of the most affected or, if both equally affected, the dominant hand to be eligible for randomization. Study assessments included multiple measures of disease activity (SJC28 and 68, TJC28 and 68, DAS28, CDAI, SDAI, patient's and physician's global assessment of disease activity), physical function (HAQ-DI, SF-36 PCS), and OMERACT RAMRIS scores for synovitis, tenosynovitis, bone marrow edema and erosions. Data of the randomized pts at the end of the lead-in period are presented.

Results. Of the 149 pts that entered the lead-in period, 122 (82%) were randomized. The randomized pts were 75% female, mean age of 59.7±10.3 years, RA duration of 12.8±9.8 years, prior ADA exposure for 5.1±3.0 years, and DAS28 remission duration of 2.2±2.1 years. Most pts received concomitant methotrexate (83.6%; mean dose 13.2 mg) and few received concomitant corticosteroids (9.8%; mean dose 3.2 mg). All the clinical disease activity measures showed very low disease activity. There was very low disease activity also in terms of the MRI inflammation scores (synovitis [3.5±3.13], osteitis [1.0±2.01], tenosynovitis [2.7±2.7]). The mean MRI erosion score was low given the disease duration and the physical function scores were within normal levels (Table).

Conclusions. Pts with long-standing RA randomized to the tapering phase of the PREDICTRA study based on sustained DAS28-based clinical remission on prior standard dose ADA therapy showed very low levels of clinical disease activity and normal physical function. This concurred with low MRI inflammation scores, especially for osteitis and tenosynovitis, the latter pathology being reported for the first time in RA clinical remission pts.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Adalimumab, MRI.*

INDEX

22 novembre 2018

P73 - P91 SESSIONE POSTER 5

ARTRITE REUMATOIDE (2)

Moderatori:
A. Batticciotto (Varese)*, G. Cuomo* (Napoli)

INDEX

INFLUENZA DEL DOLORE E DELLE REAZIONI CUTANEE ALLA SOMMINISTRAZIONE SOTTOCUTANEA DEI FARMACI BIOLOGICI ANTI-TNF SUL TASSO DI ADERENZA NELL'ARTRITE REUMATOIDE: UTILITÀ DEL SELF-INJECTION ASSESSMENT OF PAIN AND SKIN REACTIONS (SIAPS) QUESTIONNAIRE

P73

F. Salaffi[1], M. Di Carlo[1], S. Farah[2], M. Carotti[3]

[1]Clinica Reumatologica Jesi, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]DII Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]Radiologia Generale e Pediatrica, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Razionale ed Obiettivi. I più comuni effetti collaterali dell'auto-somministrazione per via sottocutanea di farmaci biologici anti-TNF sono rappresentati dalle reazioni nel sito d'iniezione: dolore, rossore, bruciore, prurito, ecchimosi nella sede di iniezione. Scopo dello studio è stato quello di valutare l'influenza del dolore e delle reazioni cutanee nel sito di iniezione sottocutanea dei farmaci anti-TNF sul tasso di aderenza, in una coorte di pazienti con artrite reumatoide (AR) trattati per 12 mesi.

Metodi. Sono stati studiati 210 pazienti (72 uomini e 138 donne) affetti da AR, di età media pari a 60.3 anni (SD 13,5) e durata di malattia di 7,5 anni (SD 2,5), trattati con farmaci biologici e rivalutati dopo 12 mesi di follow up. Il Self-Injection Assessment of Pain and Skin reactions questionnaire (SIAPS questionnaire), strutturato in 6 domini (dolore, sensazione di bruciore, prurito, rossore, gonfiore ed ecchimosi), valutati su scala numerica da 0 a 10 (Figura 1) è stato tradotto, in versione semplificata dal Self-Injection Assessment Questionnaire (SIAQ). Il SIAPS ha dimostrato una elevata affidabilità al test-retest (coefficiente di correlazione intraclasse =0,931) ed è risultato interpretabile nel 96% dei pazienti. Sono stati, inoltre, rilevati i principali parametri socio-demografici e clinici, quali: numero di comorbidità, dolore, stato globale di salute, disabilità fisica (HAQ-DI), attività di malattia (SDAI), danno radiologico (Sharp/van der Heijde score). Lo studio dei predittori di aderenza è stato effettuato mediante analisi di regressione logistica.

Risultati. La percentuale di pazienti aderenti al termine del follow-up è risultata pari al 76.08%. L'analisi di regressione logistica (metodo forward; enter variable if P<0,05) ha identificato fra i predittori di non-aderenza al trattamento: il numero di comorbidità, il grado di disabilità fisica, il livello di attività di malattia, la severità del danno radiologico e lo score totale SIAPS (Tabelle I e II).

Conclusioni. La percentuale di pazienti aderenti al trattamento con farmaci anti-TNF per via sottocutanea è risultata pari al 76%, al termine dei 12 mesi di trattamento. Oltre ai tradizionali predittori sfavorevoli di continuità terapeutica (SDAI, HAQ-DI, rX Sharp score multicomorbidità), il dolore locale e le reazioni cutanee avverse all'iniezione sottocutanea, valutate con SIAPS, rappresentano un ulteriore fattore di rischio di non-aderenza.

Keywords: *Artrite reumatoide, Anti-TNF, Aderenza.*

Tabella I - Logistic regression analysis: Coefficients and Standard Errors.

Variabile	Coefficient	Std. Error	P
Numero di comorbidità	-0.4792	0.1374	0.0005
HAQ-DI	1.4301	0.4850	0.0032
rX Sharp score	0.03050	0.01487	0.0403
SIAPS score totale	-0.5570	0.1513	0.0002
SDAI	-0.09884	0.02482	0.0001
Constant	5.8375		

Tabella II - Logistic regression analysis: Odds Ratios and 95% Confidence Intervals.

Variable	Odds Ratio	95% CI
Numero di comorbidità	0.6193	0.4731 to 0.8106
HAQ-DI	4.1791	1.6152 to 10.8128
rX Sharp score	1.0310	1.0013 to 1.0615
SIAPS score totale	0.5729	0.4259 to 0.7707
SDAI	0.9059	0.8629 to 0.9510

INDEX

BASSE DOSI DI ACIDO ACETILSALICILICO COME PROFILASSI PRIMARIA DI EVENTI CARDIOVASCOLARI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO MULTICENTRICO RETROSPETTIVO ITALIANO

P74

D. Iacono[1], P. Ruscitti[2], D.P.E. Margiotta[3], F.P. Cantatore[4], S. Fasano[1], P. Cipriani[2], L. Navarini[3], A. Corrado[4], I. Pantano[1], O. Berardicurti[2], A. Afeltra[3], N. Maruotti[4]

[1]U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]Divisione di Reumatologia, Università degli Studi dell'Aquila; [3]Unità di Reumatologia, Campus Bio-Medico di Roma; [4]Unità di Reumatologia, Università degli Studi di Foggia

Scopo del lavoro. La morbidità e la mortalità per cause cardiovascolari sono significativamente aumentate nei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) rispetto alla popolazione generale (1). È noto che l'acido acetilsalicilico (ASA) svolge un ruolo nella profilassi primaria di eventi cardiovascolari (CV) in pazienti ad elevato rischio. Scopo del nostro studio è stato quello di valutare, retrospettivamente, l'incidenza di eventi CV ed il ruolo dell'ASA nel ridurre la morbidità cardiovascolare in una coorte multicentrica italiana, ricavata dal Gruppo Italiano di Ricerca in Reumatologia Clinica e Sperimentale (GIRRCS).

Materiali e Metodi. Sono state revisionate le cartelline ambulatoriali di pazienti di AR, soddisfacenti i criteri classificativi ACR/EULAR del 2010, consecutivamente ammessi a 4 differenti centri italiani. Sono stati quindi arruolati i pazienti che erano stati ammessi per la prima visita tra novembre del 2000 e dicembre del 2015 e con anamnesi negativa per eventi CV. L'incidenza (incidence rate-IR) di eventi CV (infarto del miocardio, stroke/TIA, insufficienza cardiaca, angina instabile, arteriopatia ischemica periferica, morte da causa CV) durante il follow-up è stata registrata a Dicembre 2017. I pazienti sono stati poi suddivisi in due gruppi: gruppo trattato con ASA e gruppo non trattato con ASA. La curva di Kaplan Meier e il log-rank test sono stati utilizzati per valutare la sopravvivenza libera da eventi. L'analisi univariata e multivariata sono state utilizzate per identificare fattori predittivi di sviluppo di eventi CV.

Risultati. Sono stati arruolati 746 pazienti, seguiti per una mediana di follow up di 6.77 anni. È stato registrato un IR di eventi CV di 7/1000 person-years (pys) nell'intera coorte. Per quanto riguarda i due gruppi, l'IR di eventi CV è risultato essere significativamente più basso nel gruppo ASA (242 pazienti) rispetto al gruppo non ASA (504 pazienti) (IR 1.5 vs 10.3/1000 pys; p 0.0002). Anche la sopravvivenza libera da eventi CV è risultata essere maggiore nel gruppo ASA rispetto al gruppo non ASA (log-rank test 12.3; p 0.0004). Figura 1. All'analisi univariata fattori predittivi di sviluppo di eventi CV sono risultati essere: età >60 anni, presenza di manifestazioni extra-articolari, SDAI>11, HAQ>1, ipertensione arteriosa, sindrome metabolica, diabete mellito, ipercolesterolemia. I trattamenti con farmaci biotecnologici, idrossiclorochina e acido acetilsalicilico sono risultati essere fattori protettivi, tabella I.

All'analisi multivariata la sindrome metabolica è risultata essere l'unico fattore predittivo indipendente di sviluppo di eventi CV (HR 5.0142, 95%IC 1.668-15.065, p 0.0041); il trattamento con ASA l'unico fattore protettivo (HR 0.0403, 95%IC 0.005-0.300, p 0.0017).

Conclusioni. Basse dosi di ASA possono avere un ruolo nella profilassi primaria di eventi cardiovascolari in pazienti affetti da AR.

Bibliografia

1. del Rincón ID, et al. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum.2001; 44: 2737-45.

Keywords: *Cardiovascolare, Acido acetilsalicilico, Artrite reumatoide.*

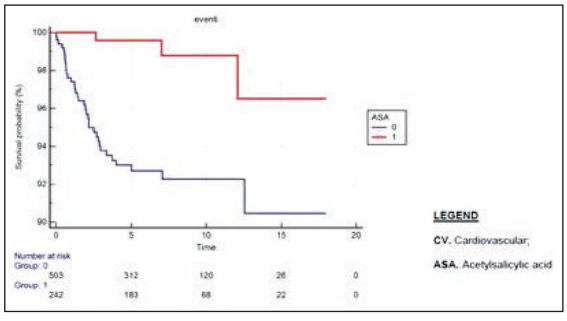


Figura 1 - Kaplan Meker curve; CV event-free rate ASA vs mon ASA group.

Tabella I - Analisi univariate.

	HR (IC)	p
Sesso F	1.2 (0.47-3.08)	0.697
Età>60 anni	4.74(1.98-11.35)	0.0005
Fattore Reumatoide+	0.91 (0.51-1.61)	0.757
AntiCCP+	1.80 (0.92-3.52)	0.084
Erosioni	1.14 (0.57-2.26)	0.697
Manifestazioni extra-articolari	2.03 (1.11-4.98)	0.0250
SDAI>11	5.07 (2.32-11.09)	<0.0001
HAQ>1	3.69 (1.77-7.69)	0.0005
Fumo	0.57 (0.28-1.17)	0.129
Ipertensione arteriosa	19.34 (4.65-80.3)	<0.0001
Sindrome metabolica	8.59 (4.31-17.09)	<0.0001
Diabete	2.08 (0.98-4.40)	0.05
Ipercolesterolemia	5.22 (2.36-11.48)	<0.0001
Obesità	1.25 (0.55-2.87)	0.584
Farmaco biotecnologico	0.41 (0.22-0.80)	0.008
Idrossiclorochina	0.12 (0.38-0.40)	0.0005
Metotressato	0.99 (0.99-1.01)	0.939
Statine	3.68 (1.87-7.22)	0.0001
Acido acetilsalicilico	0.15 (0.05-0.505)	0.002

LEGENDA
HR. Hazard ratio;
IC. Intervalli di confidenza
*p<0.05 per fattori associati all'occorrenza di eventi CV (predittori di sviluppo di evento se HR>1, fattori protettivi se HR<1)

INDEX

EFFICACIA DI BARICITINIB NELL'ARTRITE REUMATOIDE AGGRESSIVA MULTIRESISTENTE

P75

I. Giovannini, E. Treppo, L. Quartuccio, A. Zabotti, S. Sacco, S. De Vita
Azienda sanitaria universitaria integrata di Udine

Scopo del lavoro. Il blocco della via delle JAK Kinasi è stato recentemente introdotto nel trattamento dell'Artrite Reumatoide. Scopo del lavoro è verificare le potenzialità di questo trattamento alternativo in una popolazione di pazienti con malattia multiresistente.
Materiali e Metodi. Abbiamo studiato 18 pazienti consecutivi affetti da Artrite Reumatoide a cui è stato avviato il trattamento con Baricitinib 4 mg/die. L'età media era di 58 anni (+/-10) e presentavano durata di malattia mediana di 10 anni (quartili 25-75: 7,25-11,75). 13/18 presentavano sieropositività per fattore reumatoide, 15/18 per ACPA.
Tutti i pazienti erano stati trattati in precedenza con cDMARDs (18 con methotrexate, 3 con sulfasalazina, 3 con ciclosporina, 6 con idrossiclorochina, 15 con leflunomide) e 17/18 con bDMARDs (13 adalimumab, 15 etanercept, 6 golimumab, 2 infliximab, 8 certolizumab, 13 tocilizumab, 10 abatacept, 1 anakinra, 7 rituximab). Questi ultimi presentavano una mediana di fallimento di 4,5 farmaci biotecnologici (quartili 25-75: 3-5,75), 2,5 anti-TNF (quartili 25-75: 2-4).
Risultati. I pazienti sono stati seguiti per una media di 2,5 mesi (+/-1,8) dall'avvio di Baricitinib. All'avvio del farmaco, i pazienti presentavano in media una attività di malattia moderata-severa con DAS28 5 (+/-1,2), la mediana delle articolazioni tumefatte era 6,5 (quartili 25-75: 4-12), mentre delle articolazioni dolorabili era 13 (quartili 25-75: 6-18). La rigidità mattutina media era di 75 minuti (+/-48) con NRS dolore medio 7,1/10 (+/-1,8). 10/18 assumevano steroide in cronico (in media 7,45+/-4,7 mg di prednisone-equivalente). 11/18 pazienti presentano un follow-up di almeno 3 mesi a maggio 2018. 3/11 avevano sospeso il farmaco, uno per inefficacia clinica al mese +3 e due per effetti avversi (leucopenia, piastrinopenia e disturbi gastrointestinali).
Al mese + 3 presentavano DAS28 3,5 (+/-1,2) e una risoluzione della rigidità mattutina media (43 min+/-44 min). La mediana delle articolazioni tumefatte era 4 (quartili 25-75: 1-6,5), mentre delle articolazioni dolorabili era 3 (quartili 25-75: 1-9). 6/11 assumevano steroide in cronico (in media ridotto a 4,2+/-2,6 mg di prednisone equivalente).
2 pazienti hanno raggiunto il sesto mese di terapia ed entrambi presentano DAS28 inferiore a 3,2 (con rigidità mattutina <30 minuti).
Tra gli eventi avversi si segnalano patologie infettive delle alte vie respiratorie (candidiasi orale, tonsillite) ed unico episodio di lieve piastrinopenia e neutropenia, risoltosi con la riduzione della posologia a 2 mg/die.
Conclusioni. L'inibizione delle JAK kinasi rappresenta un valido trattamento alternativo per l'artrite reumatoide, andando ad agire su un nuovo bersaglio biologico. L'efficacia in pazienti resistenti a molti farmaci biologici con meccanismi d'azione diversi supporta l'ipotesi di un effetto in vivo simultaneo su più meccanismi della flogosi sinoviale e l'utilità di nuovi farmaci con effetto pleiotropico.

Keywords: *Baricitnib, Artrite reumatoide, JAK.*

INDEX

ADERENZA ALLA TERAPIA IN PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE MISURATA CON LA VERSIONE ITALIANA DEL QUESTIONARIO SULL'ADERENZA A 5 DOMANDE PER LA REUMATOLOGIA (I-CQR5) P76

L. Friso[1], D. Astorri[1], F. Ometto[1], F. Sartor[1], B. Raffeiner[1], C. Botsios[1], D. Azzolina[2], M. Favero[1], D. Gregori[2], J. Done[3], A. Doria
[1]Dipartimento di Medicina-DIMED, Padova; [2]Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari UNIPD, Padova; [3]Dipartimento di Scienze Psicologiche e dello Sport, Università Hertfordshire, Hatfield, United Kingdom

Introduzione. Il questionario sull'aderenza a 5 domande per la Reumatologia (CQR5, Hughes et al. 2013) permette di identificare i pazienti ben aderenti (HA) alla terapia anti-reumatica (ovvero coloro che assumono >80% delle loro terapie correttamente), o "poco" aderenti (LA). Nell'ambito dello stesso studio abbiamo preliminarmente validato una versione italiana del questionario (I-CQR5). L'obiettivo era valutare quali fattori sono associati a buona aderenza alla terapia definita secondo l'I-CQR5 in pazienti con AR.

Materiali e Metodi. Pazienti affetti da AR (durata di malattia >1 anno, in terapia con 1 o più farmaci anti-reumatici autosomministrati modificanti la terapia biologici o convenzionali sintetici (bDMARDs, csDMARDs), in grado di completare il questionario senza aiuto) hanno completato il questionario I-CQR5 in un'occasione. Gli I-CQR5 erano anonimi e i dati clinici sono stati recuperati in forma anonima dal database locale. Per valutare i fattori associati a buona aderenza, abbiamo incluso caratteristiche demografiche e sociali, informa-

Analisi Univariata. Variabili demografiche e cliniche in base all'elevata e alla bassa aderenza alla terapia misurati con il questionario I-CQR5.

	Totale	Ben aderenti al trattamento	Poco aderenti al trattamento	p
N.	310	109	201	-
Donne (%)	232 (82)	88 (85.4)	144 (80)	0.081‡
Età, anni, mediana (IQR)	57 (48-67)	54 (46-64.8)	59 (49-66)	0.011‡
BMI, mediana (IQR)	24 (22-28)	25 (23-28)	24 (21-27.3)	0.094‡
Fumatori, n (%)	45 (17.2)	13 (16)	32 (17.7)	0.746
Attività lavorative, n (%)	127 (44.1)	58 (62.4)	69 (35.4)	p<0.001‡
Livello di educazione				0.114
Scuola elementare, n (%)	35 (12.1)	10 (9.4)	25 (13.6)	
Scuola media, n (%)	115 (39.7)	35 (33)	80 (43.5)	
Scuola superiore, n (%)	101 (34.8)	45 (42.5)	56 (30.4)	
Università, n (%)	39 (13.4)	16 (15.1)	23 (12.5)	
Scuola di educazione elementare/media, n (%)	150 (51.7)	45 (30)	105 (70)	0.016‡
Stato sociale				0.921
Vive con genitori e famiglia	18 (7)	6 (7.5)	12 (6.8)	
Vive solo	34 (13.2)	10 (12.5)	24 (13.6)	
Vive con partner e famiglia	187 (72.8)	57 (71.3)	130 (73.4)	
Altro	18 (7)	7 (8.8)	11 (6.2)	
Positività fattore reumatoide e/o anti-citrullina, n (%)	189 (63.7)	80 (68.5)	123 (66.6)	0.178
Durata di malattia, anni, mediana (IQR)	12 (7-19)	12 (7.3-18)	11 (6.8-20)	0.876
Fibromialgia, n (%)	51 (18)	15 (14.6)	36 (20)	0.252
Terapia con csDMARD, n (%)	165 (54.5)	44 (40.7)	121 (62.1)	p<0.001‡
Methotrexate, n (%)	114 (37.6)	32 (29.6)	82 (42.1)	0.033
Leflunomide, n (%)	31 (10.2)	8 (7.4)	23 (11.8)	0.227
Altro csDMARD, n (%)	42 (13.9)	7 (6.5)	35 (17.9)	0.006
Terapia con bDMARD, n (%)	193 (64.3)	79 (76.7)	114 (57.9)	0.001‡
Durata di terapia>24 mesi, n (%)	178 (79.5)	75 (78.1)	103 (80.5)	0.667
Dosaggio giornaliero prednisone, mediana (IQR)	1 (0-5)	1 (0-2.5)	1.5 (0-5)	0.011‡
FANS, n (%)	185 (65.6)	62 (62.6)	123 (67.2)	0.439
Antidolorifici, n (%)	76 (28.6)	30 (30.6)	46 (27.4)	0.574
Terapia cronica concomitante, n (%)	156 (53.1)	51 (49)	105 (55.3)	0.307
DAS28, mediana (IQR)	2.3 (1.8-2.8)	2.1 (1.7-2.7)	2.3 (1.9-2.3)	0.088‡
Remissione†, n (%)	173 (57.9)	60 (55.6)	113 (59.2)	0.544
Bassa attività di malattia¥, n (%)	270 (90.3)	101 (93.5)	169 (88.5)	0.158
VAS-paziente, mediana (IQR)	30 (10-51)	20 (6-54)	40 (20-56.3)	0.003‡
VAS-medico, mediana (IQR)	10 (5-20)	12.5 (1.3-20)	10 (5-20)	0.984
HAQ, mediana (IQR)	0.5 (0-1)	0.3 (0-1)	0.5 (0.1-1)	0.114
Riacutizzazioni di malattia, mediana (IQR)	*44 (31.4)*	*10 (27)*	*34 (33)*	*0.501*
N. di valutazioni all'anno, mediana (IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.49
Distanza dalla clinica, km, mediana (IQR)	30 (11-45)	30 (20-50)	25 (9-45)	0.037‡

†definita come DAS28<2.6; ¥definita come DAS28<3.2; ‡variabili con p <0.10 nell'analisi uni variata, incluse nell'analisi multivariata. *IQR* range interquartile.

Analisi di Regressione Multivariata. Fattori associati a buona aderenza alla terapia anti-reumatica misurati con il questionario I-CQR5.

	OR (95% C.I.)	p
Genere femminile	0.79 (1.58-0.39)	0.501
Attività lavorativa	2.36 (1.21-4.62)	0.012
Terapia con bDMARD	2.88 (1.36-6.1)	0.006
VAS paziente (per incrementi di 10-unità)	0.88 (0.78-1)	0.052
Costante modello		<0.001

OR odds ratio, C.I. intervallo di confidenza

INDEX

zioni cliniche e sulla terapia. I fattori che hanno raggiunto una p<0.10 all'analisi univariata sono stati inclusi nell'analisi di regressione multivariata.
Risultati. Tra 604 pazienti affetti da AR, 328 sono stati inclusi nello studio, 18 questionari non erano completati.
L'età media dei pazienti era 57 anni (48-67), 232 (82%) erano donne, la durata di malattia era 12 anni (7-19); 193 (64.3%) pazienti erano in terapia con bDMARDs e 107 (54.6%) solo con csDMARDs; 270 (90.3%) erano in bassa attività di malattia o in remissione (Figura).
35.2% (109/310) dei pazienti sono risultati essere HA. Il 40.2% (79/193) era in terapia con bDMARDs e il 22.4% (24/107) con csDMARDs. L'età maggiore, il basso livello di educazione, un elevato dosaggio giornaliero di prednisone, l'uso di un csDMARD e l'elevata VAS del paziente erano significativamente più frequenti nei LA rispetto agli HA (Figura). Nell'analisi multivariata, il trattamento con bDMARD e l'attività lavorativa sono risultati indipendentemente associati a buona aderenza: OR 2.88 (1.36-6.1), p=0.006 e OR 2.36 (1.21-4.62), p=0.012 rispettivamente (Figura).
Conclusioni. Solo un terzo di pazienti italiani affetti da AR è ben aderente alla terapia misurata con il questionario I-CQR5. La terapia con bDMARDs e l'attività lavorativa sono i principali determinanti dell'aderenza alla terapia, aumentando di quasi 3 volte la probabilità di essere ben aderente.

Keywords: *Artrite reumatoide, Aderenza, Terapia.*

INDEX

ADALIMUMAB E ETANERLEPT A CONFRONTO IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA SOTTOPOSTI A SPACING

P78

M. Filippini[1], M. Crespi[2], S. Marchesi[2], A. Tincani[1,2]
[1]ASST Spedali Civili Brescia; [2]Università degli Studi Brescia

Scopo del lavoro. In accordo con le recenti raccomandazioni EULAR uno degli obiettivi proposti nel trattamento dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) in remissione clinica in trattamento con bDMARD è tentare di dilazionare la terapia biologica in corso (principi di farmaco-economia e rischio-beneficio). L'obiettivo di questo studio è verificare il mantenimento dello stato di remissione clinica (DAS28<2,6) in pazienti in trattamento con Enbrel (etanercept) e Humira (adalimumab), valutando sicurezza ed efficacia della strategia proposta nei due bracci di trattamento.
Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i principali parametri clinici, laboratoristici e indici di attività di malattia in pazienti affetti da AR in remissione da almeno 6 mesi secondo i parametri Eular (DAS28 <2,6) in trattamento con bDMARDs (HUMIRA e ENBREL) sottoposti a tapering della terapia biologica. I pazienti sono stati dunque suddivisi in 2 gruppi: coloro che hanno mantenuto lo stato di remissione clinica durante il tapering (tapering +) e coloro che hanno perso lo stato di remissione clinica a causa dello spacing (tapering -). È stato effettuato un confronto statistico dei principali parametri nei due gruppi.
Risultati. Abbiamo incluso 80 pazienti in terapia con Enbrel (43 pazienti tapering +, 37 pazienti tapering -) e 50 pazienti con Humira (29 pazienti tapering +, 58%; 21 pazienti tapering -). Il confronto statistico tra i due bracci di trattamento non evidenziava differenze statisticamente significative in termini di percentuale di successo della strategia. I due gruppi di trattamento erano omogeni per le principali variabili clinico (sesso, età, durata della malattia, fumo), laboristiche (FR ad alto titolo, anti citrullina ad alto titolo, erosioni) e terapeutiche considerate.
Nei tapering + il tempo medio di spacing era pari a 16,8 giorni con Enbrel e 24 giorni con Humira. Dal confronto tra i due bracci di trattamento (tapering +) è emersa una dilazione maggiore per Enbrel.
Solo in un caso la motivazione del fallimento era legata alla safety (neutropenia); in tutti gli altri casi a perdita di efficacia.
Il ripristino dello schema posologico del bMARDs previsto da scheda tecnica ha permesso il ripristino dello stato di remissione in tutti i pazienti, tranne in un caso a cui si è stati costretti a cambiare bDMARD.
La strategia di tapering ha permesso di ridurre l'incidenza di eventi infettivi.
Nel nostro studio non sono emersi indici predittivi di efficacia del tapering.
Conclusioni. La strategia di tapering è risultata efficace in oltre la metà dei pazienti ai quali è stata proposta (mantenimento della remissione clinica), permettendo la riduzione dell'incidenza di complicanze infettive e sicura nella quasi totalità dei soggetti. La percentuale di successo è stata paragonabile nei pazienti in trattamento con Humira ed in quelli trattati con Enbrel; tuttavia è stato possibile dilazionare un po' più Enbrel di Humira.

Keywords: *Tapering, Spacing, bDMARDs.*

INDEX

EFFICACIA E SICUREZZA DI CERTOLIZUMAB PEGOL E ETANERCEPT IN MONOTERAPIA RISPETTO ALLA COMBOTERAPIA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P79

M. Filippini[1], S. Marchesi[2], M. Crespi[2], A. Tincani[1,2]
[1]ASST Spedali Civili Brescia; [2]Università degli Studi Brescia

Scopo del lavoro. I farmaci biologici (bDMARDs) hanno rivoluzionato negli ultimi decenni la terapia dell'artrite reumatoide (AR) e attualmente si stanno esplorando in real life le potenzialità terapeutiche di queste molecole anche in monoterapia. L'obiettivo di questo studio era valutare il profilo di efficacia e sicurezza di Cimzia e Enbrel in monoterapia rispetto al loro impiego in terapia combinata con i csDMARDs in pazienti affetti da AR.
Materiali e Metodi. Abbiamo selezionato retrospettivamente pazienti affetti da AR che hanno iniziato la terapia con Cimzia o Enbrel tra il 2012 ed il 2017. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi: nel primo gruppo (COMBO) sono stati inseriti pazienti in comboterapia (Cimzia/Enbrel + csDMARD) o che sono passati nel tempo dalla monoterapia con Cimzia/Enbrel alla comboterapia; nel secondo gruppo (MONO) sono stati inseriti i pazienti in monoterapia o che sono passati nel tempo dalla comboterapia alla monoterapia. In ciascun gruppo abbiamo valutato i principali parametri demografici, clinici, di laboratorio, radiologici e terapeutici ogni 6 mesi.
Risultati. Sono stati inclusi 81 pazienti in terapia con Cimzia (28% in MONO) e 113 pazienti con Enbrel (21% in MONO). La percentuale di pazienti con positività per ACPA, FR ed erosività all'esame radiografico con entrambi i farmaci era paragonabile nei 2 gruppi MONO e COMBO, così come la percentuale di pazienti in terapia con glucocorticoide al momento dell'introduzione di Cimzia o Enbrel nel trattamento.
Nel corso dei primi due anni di trattamento non si sono evidenziate particolari differenze nell'efficacia di Cimzia ed Enbrel (valutando al test t-student DAS28 e SDAI durante il follow-up) tra monoterapia e comboterpia al test t-student.
Dal punto di vista della sicurezza non sono emerse differenze significative sia in monoterapia che in comboterapia tra Cimzia ed Enbrel per fallimenti primari e secondari (p-value >0,05).
Per Cimzia il motivo principale della monoterapia era legata soprattutto al desiderio di maternità, una gravidanza in atto e l'allattamento (48% dei casi nel complesso); intolleranza (26%), evento avverso (13%) da csDMARD. Per Enbrel le motivazioni più importanti per la monoterapia erano l'intolleranza (37%) e gli eventi avversi (29%) ai csDMARDs; a seguire il desiderio di maternità (20% dei casi).
Conclusioni. Nel nostro studio l'efficacia (SDAI e DAS28) a due anni di Cimzia e di Enbrel in monoterapia è risultata comparabile a quella della comboterapia. Tra i due farmaci non sono emerse differenze statisticamente significative nemmeno per la percentuale di inefficacia primaria vs perdita di efficacia.
La monoterapia si configura come una buona alternativa alla comboterapia, soprattutto in caso di effetti collaterali o intolleranza ai csDMARDs (in particolare MTX) oppure in particolari condizioni, come nel caso di desiderio di maternità.

Keywords: *Monoterapia, bDMARD, Cimzia.*

INDEX

IL BODY MASS INDEX NON INFLUISCE SULLA EFFICACIA DELL'ABATACEPT IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P80

R. Ferrara, L. Maresca, F. Danzo, F. Masini, C. Romano, L. Adinolfi, G. Cuomo
U.O.C. Medicina Interna Dipartimento di Medicina di Precisione Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli

La risposta alla terapia con i vari farmaci anti-TNF è molto eterogenea, circa il 30% dei pazienti trattati presenta una risposta non soddisfacente e le ragioni sono multiple. Alcuni studi hanno riportato che il Body Mass Index (BMI)può influenzare la risposta ai farmaci biologici (1, 2). Pers et al. (2) dimostra nel suo studio che al la risposta al tocilizumab non è influenzata dal BMI del paziente.

Obiettivo. Valutare la relazione tra BMI e l'efficacia dell'Abatacept (ABA) in pazienti con Artrite Reumatoide (AR).

Metodi. Abbiamo condotto uno studio retrospettivo in 35 pazienti con AR in un singolo centro. Gli indici di attività Disease Activity Index su 28 articolazioni (DAS28) e lo Simplified Disease Activity Index (SDAI) sono stati valutati al basale e dopo 6 mesi. Al basale avevamo le seguenti caratteristiche: 30 Donne; positività al Fattore reumatoide 25/35; positività agli anticorpi anti-citrullina (21/35); DAS28VES 5.23±1.17; SDAI: 21.63±9.8.

Risultati. In accordo ai criteri della World Health Organization abbiamo suddiviso i pazienti in tre gruppi: normopeso con BMI <25 kg/m^2 (12 pazienti: 11 F; 10 RF; 8 ACPA; 4.84±1.44 DASESR; 22.6±12.6 SDAI); sovrappeso t BMI of 25-30 Kg/m2 (15 pazienti: 14 F; 9 RF; 9 ACPA; 4.77±1.06 DAS28ESR; 20.28±6.8 SDAI); obesità >30 kg/m^2 (8 pazienti: 5 F; 6 RF; 4 ACPA; 4.35±0.68 DAS28ESR; 16.4±3.9SDAI). Non sono state trovate differenza tra i tre gruppi relativamente alle loro caratteristiche clinico-epidemiologiche-laboratoristiche. La risposta a sei mesi è risultata per il DAS28VES 3.52±1.23 (p 0.02)/3.39±1.38 (p 0.02); 2.73±0.45 (p 0.03) e per lo SDAI 12.7±13.8 (p 0.041)/12.1±6.6 (p 0.01)/7.5±4.62 (0.03) rispettivamente per i normopeso/sovrappeso/obesi

Conclusioni. La risposta all'ABA in pazienti con RA non è influenzata dal BMI, in contrasto alla risposta ottenuta dagli anti-tumor necrosis factor come dimostrato da Gremese et al. (3).

Bibliografia

1. Mirpourian M, et al. J Res Med Sci. 2014; 19: 509-14.
2. Perse YM A, et al. J Rheumatology. 2015; 42: 580-4.
3. Gremese E, et al. Arthritis Care Res. 2013; 65: 94-100.

Keywords: *Body Mass Index, Artrite Reumatoide, Abatacept.*

INDEX

FATTORI PREDITTIVI DI NON RISPOSTA ALLA TERAPIA CON DMARDS CONVENZIONALI NELL'ARTRITE REUMATOIDE EARLY

P81

A.L. Fedele, L. Petricca, S.L. Bosello, S. Alivernini, B. Tolusso, G. Ferraccioli, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, UCSC, Roma

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è stato di identificare i fattori predittivi di non risposta a terapia con DMARDs convenzionali (csDMARDs) in pazienti affetti da Artrite Reumatoide early (ERA).
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 406 pazienti affetti da ERA con durata di malattia inferiore a 12 mesi, trattati secondo la strategia del treat-to-target (T2T). Ad ogni visita sono state valutate la risposta clinica e la remissione secondo i criteri EULAR. Annualmente sono state analizzate le radiografie di mani e piedi secondo lo Sharp score modificato (mTSS).
Risultati. Nella coorte di pazienti con ERA (età all'esordio: 54.7±14.3 anni; durata dei sintomi all'esordio: 5.8±3.5 mesi), la durata media del follow-up (FU) era di 36.3 ± 32.1 mesi (range: 3-132). Novanta (22.2%) pazienti iniziavano terapia di combinazione con farmaci biotecnologici (bDMARDs) entro il 12° mese di FU, 112 (27.6%) nel corso del FU successivo al 12° mese.
I pazienti non responsivi a csDMARDS e che iniziavano terapia di combinazione con bDMARDs erano in maggior percentuale sieropositivi per anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) (p=0.02) e fattore reumatoide (FR)-IgA (p=0.04) ed erosivi all'esordio (p=0.05), rispetto ai pazienti responsivi a terapia con csDMARDs. Al baseline presentavano inoltre valori più elevati di PCR (p<0.0001), attività di malattia (p<0.0001), disabilità (p=0.002) e BMI (p=0.01), e non riuscivano a sospendere al 6° mese la terapia con corticosteroidi (CCS) in maggior numero rispetto ai soggetti responsivi ai csDMARDs.
Non si registravano differenze nei due gruppi per l'abitudine al fumo di sigaretta, la durata di malattia e la progressione del danno radiologico.
Dall'analisi multivariata, corretta per età, emergevano come fattori predittivi di non risposta a terapia con csDMARDs: la sieropositività per ACPA [OR (95%CI): 2.17 (1.22-3.85)], un BMI >25 [OR (95%CI): 1.86 (1.09-3.18), un'elevata attività di malattia al baseline (DAS >3.7) [OR (95%CI): 1.62 (1.08-2.45)] e la non sospensione della terapia steroidea al sesto mese di FU [OR (95%CI): 4.23 (2.41-7.41)].
Conclusioni. Nella nostra coorte di ERA trattati secondo la strategia T2T, i fattori predittivi sfavorevoli di risposta ai csDMARDs (positività degli ACPA, sovrappeso/obesità, elevata attività di malattia al baseline e la non sospensione della terapia steroidea al sesto mese di FU) potrebbero permettere una precoce individuazione e stratificazione dei pazienti non responsivi a terapie convenzionali, indirizzando il clinico verso una terapia ancora più personalizzata con una migliore gestione delle risorse a disposizione.

Keywords: *Artrite reumatoide early, DMARD, Treat to target.*

INDEX

LA TERAPIA STEROIDEA NELLA STRATEGIA INIZIALE DEL TREAT-TO-TARGET DELL'ARTRITE REUMATOIDE EARLY

P82

A.L. Fedele, L. Petricca, D. Bruno, S. Alivernini, B. Tolusso, S.L. Bosello, G. Ferraccioli, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, UCSC, Roma

Scopo del lavoro. Come stabilito nelle raccomandazioni per il trattamento dell'Artrite Reumatoide, i corticosteroidi (CCS) dovrebbero essere utilizzati come "bridging therapy" fino a 6 mesi, e sospesi il più precocemente possibile.
Lo scopo dello studio è stato di valutare se l'iniziale terapia di combinazione con CCS e DMARDs possa influenzare la risposta clinica e la progressione radiologica in pazienti affetti da Artrite Reumatoide early (ERA).
Materiali e Metodi. Sono stati valutati 402 pazienti affetti da ERA con durata di malattia inferiore a 12 mesi, trattati secondo la strategia del treat-to-target. Ad ogni visita sono state valutate la risposta clinica e la remissione secondo i criteri EULAR. Annualmente sono state analizzate le radiografie di mani e piedi secondo lo Sharp score modificato (mTSS) e verificato il raggiungimento del Comprehensive Disease Control (CDC).
Risultati. Al baseline 318 pazienti (79.1%) iniziavano terapia con CCS al dosaggio di 0.2 mg/kg, con successivo tapering e sospensione non appena clinicamente appropriato. Questi pazienti presentavano valori più elevati degli indici di flogosi (p=0.01), attività di malattia (p<0.0001) e disabilità (p<0.0001), rispetto agli 84 soggetti (20.9%) cui non venivano prescritti CCS. I pazienti non trattati con CCS erano in maggior percentuale sieropositivi per anticorpi anti-peptidi citrullinati (ACPA) (76.2%) e fattore reumatoide (FR)-IgM (65.5%) rispetto ai soggetti che assumevano CCS (63.4%, p=0.03; 50.9%, p=0.02, rispettivamente). Non si osservavano differenze riguardo ad età, durata malattia, BMI, fumo, presenza di erosioni all'esordio. La durata media della terapia steroidea era 7.2±7.7 mesi, il dosaggio medio durante il follow-up (FU) era <5 mg di prednisone al giorno. Nel corso del FU, una percentuale simile di soggetti iniziava una terapia di combinazione con farmaci biotecnologici e nessuna differenza veniva osservata nella progressione del danno radiologico, mentre una più alta percentuale di remissione definita secondo i valori di DAS, i criteri ACR/EULAR e CDC (p<0.0001) è stata osservata nei pazienti non trattati con CCS rispetto ai soggetti che richiedevano terapia steroidea.
I pazienti che non riuscivano a sospendere i CCS al sesto mese (41.8%) presentavano un valore più elevato di BMI (p=0.002), un maggior numero di comorbidità (p=0.002) e una minore probabilità di raggiungere la remissione secondo i valori di DAS e i criteri ACR/EULAR e CDC; inoltre una percentuale più elevata di essi richiedeva una terapia di combinazione con farmaci biotecnologici durante il FU (p<0.0001).
Conclusioni. Nella nostra coorte, i pazienti affetti da ERA trattati con CCS avevano score di attività di malattia più elevati all'esordio rispetto ai soggetti che non assumevano CCS. Le minori probabilità di raggiungere la remissione e una frequenza più elevata di terapia con farmaci biotecnologici nei pazienti che non riuscivano ad interrompere la terapia steroidea, riflette una malattia dal decorso più aggressivo, refrattaria ai farmaci convenzionali.

Keywords: *Artrite reumatoide early, Terapia corticosteroidea, Treat to target.*

INDEX

L'IMPATTO DELLE COMORBIDITÀ SULLA SCELTA DELLA TERAPIA BIOLOGICA E SULLA RISPOSTA CLINICA: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON UNA PRIMA LINEA BIOLOGICA CON FARMACI ANTI-TUMOR NECROSIS FACTOR

P83

M. Biggioggero, A. Becciolini, C. Crotti, E. Agape, E.G. Favalli
Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. L'Artrite Reumatoide (AR) è spesso complicata dalla presenza di comorbidità che possono influenzare le scelte terapeutiche e interferire sulla risposta clinica. L'obiettivo di questo studio è valutare retrospettivamente come la presenza di comorbidità impatti la strategia terapeutica e la risposta clinica a 12 e 24 mesi in una coorte di pazienti affetti da AR trattati con inibitori del tumor necrosis factor (TNFi) sottocutanei.
Materiali e Metodi. Sono stati selezionati da un registro locale i pazienti affetti da AR trattati con adalimumab (ADA) o etanercept (ETN) prescritti come prima linea biologica tra Gennaio 2001 e Dicembre 2013. È stata registrata la presenza basale di comorbidità, stratificando la casistica in rapporto al Rheumatic Disease Comorbidity Index1 ([RDCI], RDCI=0 vs RCDI>0) per valutare il ruolo ricoperto dalle comorbidità sulla scelta della prima linea TNFi, sulla prescrizione di methotrexate (MTX) concomitante e sugli score di risposta clinica a 12 mesi (Disease Activity Score 28 [DAS28-ESR] remission e EULAR good-moderate response rate). La persistenza in terapia a 24 mesi è stata calcolata con il metodo Kaplan-Meier, mentre un modello Cox è stato usato per studiare il ruolo del RDCI come predittore di persistenza in terapia con TNFi.
Risultati. Sono stati inclusi 310 pazienti (82.1% femmine, età media [±DS] 53.6 [±13.1] anni, durata di malattia media 11.6 [±9.2] anni, DAS28-ESR basale 5.28 [±1.21], 76.4% fattore reumatoide positivo, trattati con ADA [n=153] o ETN [n=157]). Il 41.2% dei pazienti presentava almeno una comorbidità (RDCI medio 0.73) e la prevalenza delle singole affezioni è riportata in Tabella I. La proporzione di pazienti con RDCI >0 è risultata simile indipendentemente dalla scelta del TNFi (ADA 44.8% vs ETN 37.8%, p=0.62) e dalla combinazione o meno con MTX (55.1% vs 44.8%, p=0.57). Nessuna singola comorbidità è risultata associata alla prescrizione di MTX o alla scelta tra i due TNFi. Il punteggio RDCI non ha influenzato il raggiungimento né di una EULAR good-moderate response (61.3% vs 53.7%, p=0.175) né di una DAS28-ESR remission (31.4% vs 27.2, p=0.463). Un elevato RDCI basale è risultato un predittore di sospensione del farmaco biologico a 24 mesi (Hazard Ratio 1.17, intervallo di confidenza 95% 1.00-1.37; p=0.04).
Conclusioni. Nella nostra casistica real-life la presenza di comorbidità al basale sembra non indirizzare la scelta di una prima linea biologica tra ADA o ETN né influenzare la prescrizione di MTX concomitante. La presenza di comorbidità non modifica la risposta clinica ad un anno, ma è associata ad un maggior rischio di sospensione a 2 anni.

Bibliografia

1. England BR, Sayles H, Mikuls TR, et al. Validation of the rheumatic disease comorbidity index. Arthritis Care Res. 2015; 67: 865-72.

Keywords: *Artrite reumatoide, Comorbidità, anti-TNF.*

Tabella I - Prevalenza delle single comorbidità nella popolazione (n=310).

Comorbidità	Prevalenza (n=310)
Osteoporosi (non fratturosa)	24.5%
Ipertensione	20.3%
Depressione	11.8%
Malattie cardiovascolari	10.6%
Malattie polmonari	7.9%
Fibromialgia	7.6%
Tiroidite autoimmune	5.8%
Dislipidemia	5.5.%
Disturbi del tratto gastrointestinale	5.1%
Diabete	3.3%
Osteoporosi fratturosa	2.4%
Disturbi neurologici	1.8%
Anamnesi positiva per neoplasie	0.3%

INDEX

LA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI NELLA PRATICA CLINICA È DIVERSA DA QUELLA SELEZIONATA DAI CRITERI DI INCLUSIONE DEI TRIAL REGISTRATIVI E PRESENTA UNA MAGGIOR RETENTION RATE A 10 ANNI: ANALISI RETROSPETTIVA DI UN AMPIO REGISTRO LOCALE

P84

A. Becciolini, E. Agape, C. Crotti, M. Biggioggero, E.G. Favalli
Dipartimento di Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. Gli studi clinici randomizzati controllati (RCTs) registrativi che hanno consentito la commercializzazione dei farmaci biologici (bDMARD) per l'artrite reumatoide (AR) sono stati condotti su popolazioni selezionate da criteri di inclusione stringenti, che le rendono diverse da quelle trattate nella pratica clinica. Lo scopo dello studio è valutare quanti pazienti trattati con bDMARD in un centro di reumatologia italiano sarebbero stati eligibili per un RCT e se l'ineligibilità modifichi la persistenza in terapia a 10 anni.
Materiali e Metodi. Sono stati selezionati da un registro locale tutti i pazienti affetti da AR che hanno ricevuto infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol, abatacept o tocilizumab come prima linea di bDMARD tra ottobre 1999 e aprile 2018. Per l'intera popolazione è stata analizzata l'eligibilità secondo i criteri di inclusione al RCT registrativo di ciascun farmaco utilizzato e sono state valutate le cause di mancata eligibilità. La persistenza in terapia è stata valutata con il metodo di Kaplan-Meier e la comparazione tra pazienti eligibili e non è stata calcolata tramite log-rank test.
Risultati. Sono stati inclusi complessivamente 751 pazienti (623 [82.9%] femmine, età media [±SD] 54.01 [±12.8] anni, durata di malattia 10.9 [±8.7] anni, Disease Activity Score 28 [DAS28-ESR] basale 5.43 [±1.22], Health Assessment Questionnaire [HAQ] basale 1.48 [±0.61], 75.5% positivi per il fattore reumatoide, 499 [66.4%] in terapia di combinazione con methotrexate), trattati con infliximab (30.2%), etanercept (27.2%), adalimumab (25.8%), golimumab (1.6%), certolizumab pegol (4%), abatacept (6.7%) o tocilizumab (4.6%). Solo 213 pazienti (28.4%) sono risultati includibili nel RCT registrativo del farmaco utilizzato. Le cause più frequenti di ineligibilità sono risultate un insufficiente numero di articolazioni dolenti (445 [59.3%] pazienti) e/o tumefatte (423 [56.3%] pazienti) e livelli basali troppo ridotti di VES (158/507 [21%] pazienti) e/o PCR (274/507 [36.5%] pazienti). I pazienti includibili nel RCT registrativo sono risultati più frequentemente di sesso femminile (90.1% vs 80.1%, p<0.001), più anziani (56.1 [±12.6] vs 53.2 [±12.8] anni, p=0.002), con una maggiore attività di malattia (DAS28-ESR 6.64 [±0.79] vs 4.94 [±1.01], p<0.001) ed una maggiore disabilità (HAQ 1.85 [±0.51] vs 1.33 [±0.59], p<0.001). Non sono invece emerse differenze tra i due gruppi in termini di durata di malattia (11.8 [±8.9] vs 10.6 [±8.6] anni, p=0.051). La persistenza in trattamento a 10 anni è risultata significativamente inferiore (p=0.046) nei soggetti includibili in un RCT (19.9%) rispetto a quelli ineligibili (34.7%).
Conclusioni. La maggior parte dei pazienti affetti da AR e trattati con farmaci biologici in un contesto real-life locale non sarebbe risultata includibile in un RCT registrativo per via principalmente di un limitato numero di articolazioni coinvolte. Queste differenze nelle caratteristiche basali si associano ad una miglior persistenza in terapia a 10 anni nei soggetti ineligibili.

Keywords: *Artrite reumatoide, Farmaci biologici, Real-life.*

INDEX

SWITCH DA ORIGINATOR A BIOSIMILARE: DATI PRELIMINARI DI REAL LIFE PER ETANERCEPT

P86

M.C. Ditto, S. Parisi, M. Priora, S. Sanna, A. Laganà, M. Scarati, C.L. Peroni, R. Borrelli, E. Fusaro
S.C. Reumatologia, Città della Salute e della Scienza di Torino

Introduzione. Da alcuni anni sono disponibili i biosimilari di numerosi farmaci biologici utilizzati nel trattamento delle artropatie infiammatorie e vasculiti ANCA associate. Studi registrativi confermano la similarità di tali farmaci, in termini di efficacia e sicurezza, ai loro originatori. Sebbene i biosimilari siano ormai utilizzati correntemente nella pratica clinica per i pazienti naïve, con un considerevole e non trascurabile risparmio economico, esistono ancora numerose controversie in relazione agli aspetti etici riguardanti lo switch dall'originator al suo biosimilare, non potendone essere garantita l'uguaglianza. Negli anni le posizioni delle società scientifiche e regolatorie come l'EULAR e AIFA si sono modificate ed aggiornate in relazione a numerosi dati di letteratura che supportano lo switch. Esistono tuttavia diverse segnalazioni di riacutizzazioni di malattia o eventi avversi in casi di passaggio dall'originatore al suo biosimilare. Descriviamo l'andamento dell'artrite di una casistica di pz piemontesi in trattamento con etanercept biosimilare (bETA) dopo switch da etanercept originatore (oETA). In Piemonte lo switch è regolamentato a livello locale.
Materiali e Metodi. Abbiamo sottoposto a switch da oETA a bETA 90 pz su 107, con malattia in fase stabile (M/F 38/44, età media 58.84±12, durata di malattia 17.53±9 anni); 49 pz erano affetti da artrite reumatoide (AR), 26 da artrite psoriasica (AP), 12 da spondilite anchilosante (SA), 3 da artrite idiopatica giovanile (AIG). La durata media del trattamento con oETA e bETA era rispettivamente 128.91±248 e 10.18±2 mesi. Abbiamo valutato VAS-dolore, GH, PCR, numero di articolazioni tumefatte/dolenti, DAS28 per l'AR, DAPSA per la AP, HAQ e HAQ modificato, BASDAI per la SA.
Risultati. La tabella mostra le differenze tra le variabili clinimetriche fra oETA e bETA.
Non abbiamo riscontrato differenze significative fra oETA e bETA in termini di efficacia.
Tuttavia 13 pz (5 affetti da AR, 5 affetti da AP, 4 affetti da SA - 14,4% del totale) hanno interrotto il trattamento con bETA a causa di riacutizzazione di malattia (7 pz) o eventi avversi (4 pz) o entrambi (2 pz).
Conclusioni. I nostri dati relativi all'efficacia e alla percentuale di interruzione di trattamento con biosimilare per flare o eventi avversi sono sovrapponibili a quanto riportato in letteratura.
Non abbiamo riscontrato differenze significative in termini di efficacia dopo lo switch.
Tuttavia, in considerazione degli eventi avversi registrati, è necessario un adeguato ed attento follow-up per i pazienti sottoposti a switch, in attesa di ulteriori dati.
Non è possibile escludere un effetto nocebo.

Bibliografia

Jørgensen KK, et al. Lancet. 2017; 389: 2304-16.
Kay J, Winthrop KL. Nat Rev Rheumatol. 2017; 13: 391-392.
Toussirot E, Marotte H. RMD Open. 2017; 3: e000492.

Keywords: *Biosimilari, Originator, Etanercept.*

Tabella I - Confronto tra dati clinimetrici (media+DS) di pazienti precedentemente in terapia con Etanercept originatore (oETA) e sottoposti a switch con Etanercept biosimilare (bETA) con flow-up di 12 mesi.

TP	DAS28 AR/AIG	HAQ AR	DAPSA AP	HAQ AP	BASDAI SA	BASFI SA	HAQ SA	PCR mg/L	VAS DOL	GH
oETA (pre-switch)	2,45 ±1,0	0,98 ±0,8	10,3 ±13,0	0,73 ±0,5	2,11 ±2,0	2,66 ±2,2	0,78 ±0,6	4,63 ±8,3	35,49 ±24,3	34,7 ±22,0
bETA (un anno dallo switch)	2,83 ±1,6	0,90 ±0,7	9,0 ±6,1	0,7 ±0,5	2,35 ±2,4	2,13 ±2,1	0,76 ±0,7	3,78 ±4,2	33,22 ±24,4	33,9 ±23,2

INDEX

LA PERSISTENZA IN TERAPIA CON TOCILIZUMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE: UNO STUDIO REAL LIFE A CINQUE ANNI

P87

M. Di Cicco, L. Belloli, V. Campanella, C. Casu, D.A. Filippini, M. Muscarà, M. Romano, M. Schito, M. Verduci, O.M. Epis
U.O.C. Reumatologia, ASTT Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. I farmaci biologici hanno rivoluzionato il trattamento dell'artrite reumatoide (AR). Tuttavia, circa il 30% dei pazienti non mostra una risposta soddisfacente, mentre il 30% degli iniziali responders sviluppa una mancata risposta secondaria; una quota di pazienti è inoltre costretta a sospendere per la comparsa di eventi avversi. La persistenza in terapia viene utilizzata come marker surrogato di successo del trattamento a lungo termine in quanto riflette efficacia clinica, assenza di eventi avversi e aderenza/soddisfazione del paziente. Tocilizumab (TCZ), anticorpo monoclonale diretto contro il recettore dell'IL-6, rappresenta uno dei farmaci biologici di uso consolidato nell'AR sia in monoterapia che in combinazione con i disease modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Abbiamo analizzato l'efficacia nella pratica clinica reale di TCZ attraverso il dato della persistenza in terapia fino a 5 anni sia in monoterapia che in terapia di combinazione.
Materiali e Metodi. Abbiamo valutato, in un periodo compreso tra luglio 2009 e ottobre 2017, la persistenza in terapia a 1, 2, 3 anni in un gruppo di 76 pazienti con AR trattati con TCZ ev al dosaggio medio di 509 mg mensili; per 61 pazienti il dato di persistenza è stato disponibile a 5 anni. È stato inoltre calcolato il tasso di remissione secondo le definizioni DAS28 (<2.6), SDAI (<=3.3) e CDAI (<=2.3) per ciascuno di timepoints esaminati. La popolazione era costituita da 68 femmine (94%), età media 58 anni, durata media malattia 8 anni. Tutti avevano assunto in precedenza DMARDs (2.6), 42 (52%) trattati con almeno un altro farmaco biologico (1.9), 52 (68%) erano fattore reumatoide positivi e 56 (73%) anti-CCP positivi. 23 (30%) erano sin dall'inizio in monoterapia con TCZ, 18 (23%) avevano interrotto i DMARDs in corso di trattamento.
Risultati. Abbiamo osservato una persistenza in trattamento a 1, 2, 3, 5 anni rispettivamente dell'84%, 73%, 57%, 39%. La prima causa di sospensione è stata rappresentata da reazioni avverse (infezioni, reazioni allergiche, due casi di carcinoma mammario, un caso di perforazione intestinale, altro), la seconda da inefficacia. La percentuale di pazienti in remissione ai rispettivi timepoints valutati è risultata: DAS28 53%, 53%, 51%, 50%; SDAI 17%, 23%, 32%,16%; CDAI 11%, 12%, 23%,12%. La persistenza non era influenzata dallo stato anticorpale ed è apparsa indipendente dall'assunzione concomitante di DMARDs o dall'utilizzo precedente di un farmaco biologico (p>0.05).
Conclusioni. A 3 anni il 57% e a 5 anni il 39% dei pz rimane in trattamento con TCZ. La persistenza in terapia non risulta influenzata dallo stato anticorpale o dalla monoterapia rispetto alla terapia di combinazione né dal pregresso uso di un biologico. La metà dei pazienti è in remissione clinica DAS28 a ciascuno dei timepoints valutati, mentre la remissione SDAI e CDAI si confermano obiettivi più stringenti e ambiziosi.

Keywords: *Artrite reumatoide, Tocilizumab, Persistenza terapia.*

INDEX

ARTRITE REUMATOIDE E ATEROSCLEROSI CAROTIDEA: CORRELAZIONE TRA CARATTERISTICHE CLINICO-LABORATORISTICHE E PARAMETRI ULTRASONOGRAFICI IN UNA COORTE MONOCENTRICA

P88

M. Dessì, I. Cangemi, I. Platé, P. Garofalo, M. Piga, A. Floris, A. Cauli, L. Saba, A. Mathieu
U.O.C. Reumatologia Policlinico Universitario A.O.U. Cagliari

Scopo del lavoro. L'Artrite Reumatoide (AR) è associata ad una aumentata morbidità e mortalità cardiovascolare (CV). L'infiammazione cronica sostiene una aterosclerosi accelerata, implicata nell'aumento del rischio CV che si stima essere superiore del 50% rispetto alla popolazione generale. L'obiettivo dello studio è identificare i fattori associati a parametri ecografici di aterosclerosi, intima-media thickness (IMT) e presenza di placca ateromasica a livello carotideo, in una coorte monocentrica di pazienti affetti da AR.
Materiali e Metodi. 104 pazienti affetti da AR (età media 61±8,6 anni, durata media di malattia di 164±131 mesi), classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2010, esenti da eventi CV e di età compresa tra 45 ed 85 anni sono stati sottoposti a studio ultrasonografico delle carotidi (attraverso sonda lineare 10 MHz MyLab 70 Esaote). La misurazione della massima Intima Media Thickness (IMT-Max) della carotide comune e la presenza di placca ateromasica della carotide interna dx e/o sn (ispessimento focale >1,5 mm) sono state valutate bilateralmente. Per ogni paziente sono state registrate variabili demografiche, cliniche e terapeutiche. La correlazione tra queste e le variabili ultrasonografiche è stata eseguita attraverso analisi univariata. Le covariate con valori di p<0.1 sono state inserite in un modello di analisi multivariata e considerate significative per p<0.05.
Risultati. Le caratteristiche dei pazienti arruolati sono riportate in tabella 1. Il 7% dei pazienti sono risultati a rischio CV elevato secondo lo SCORE (systematic coronary risk evaluation), con un valore >4. I valori medi di IMT-max sono risultati di 0,77 (0,67-0,85) mm; dislipidemia (β 0.210; p=0.034) ed ipertensione arteriosa (β 0.208; p=0.035) sono risultate indipendentemente associate con valori più elevati di IMT-Max. La presenza di placca carotidea è stata riscontrata nel 48% dei pazienti; ad essa sono risultati indipendentemente associati: l'età (64.4±8.2 vs 58.9±8.3 anni; OR: 1.08, 95%CI: 1.02-1.14; p=0.006), i valori di PCR (11.3±18.1 vs 3.8±4.0 mg/dl; OR: 1.08, 95%CI: 1.01-1.15; p=0,006) e la positività per ACPA (81% vs 62%, OR: 3.22, 95%CI 1.14-9.1; p=0.027). È stata rilevata un'associazione significativa tra la IMT-max e la presenza di placca carotidea (0.8 (0.76-0.81) vs. 0.7 (0.65-0.08) mm; p<0.001).
Conclusioni. Nella nostra coorte i valori più elevati di IMT-Max, come espressione di aterosclerosi carotidea, sono risultati associati a fattori di rischio tradizionali (dislipidemia ed ipertensione arteriosa). La presenza di placca carotidea è risultata significativamente associata a positività per ACPA, confermando precedenti osservazioni di un maggior rischio aterosclerotico in questa sottopopolazione di pazienti con AR. L'estensione prospettica dello studio permetterà di identificare i fattori predittivi per lo sviluppo di placca ateromasica carotidea in pazienti affetti da AR.

Keywords: *Ecografia tronchi sovraortici, Aterosclerosi carotidea, Intima-media thickness.*

Tabella I

	Tot. Pz (n=104)	Pz con Placca carotidea (n=50) 48%	Pz senza Placca carotidea (n=53) 51%
Femmine	75 (72%)	35 (70%)	39 (78%)
Età	61,5 ± 8,6	64,4 ± 8,2	59 ± 8
BMI	25,3 ± 3,7	25 ± 3,9	25,8 ± 3,6
Abitudine al fumo	15 (14,4%)	6 (12%)	9 (4,8%)
PA sistolica	123 ± 13,3	123,6 ± 13,6	122 ± 13
Col. Tot.	203,5 ± 37,5	205 ± 39,5	203 ± 35
HDL	61,3 ± 18	62 ± 18,7	61 ± 17,7
LDL	121 ± 35	121 ± 35,2	122 ± 33,7
Durata di malattia (mesi)	164,51 ± 131	189 ± 127	137 ± 130
FR+	64/102 (63%)	34/48 (71%)	29/53 (55%)
ACPA+	73/102 (71,5%)	39/48 (81%)	33/53 (62%)
PCR	7,44 ± 13,3	11,3 ± 18	3,8 ± 4
DAS-28 pcr	2,91 ± 1,09	2,95 ± 1,17	2,88 ± 1,03
Terapia steroidea	43 (41,3%)	19 (38%)	24 (45,2%)
Terapia con bDMARDs	46 (44,2%)	25 (50%)	20 (37,7%)
SCORE >4	7/100 (7%)	5/48 (10%)	1/51 (2%)
IMT max (mm)	0,77 (0,67-0,85)	0.82 (0.76-0.91)	0.70 (0.65-0.80);

INDEX

COMPARSA DI PSORIASI DOPO TRATTAMENTO CON ABATACEPT IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: DESCRIZIONE DI 4 CASI

P89

E. De Stefani[1], F. Bergossi[1], G. Ciancio[1], G. Sandri[2], M. Govoni[1]
[1]U.O.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna di Ferrara; Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara;
[2]U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Scopo del lavoro. Abatacept (ABT) è una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare dell'antigene 4 associato al linfocita T citotossico umano (CTLA-4) e dalla porzione Fc modificata della immunoglobulina G1 umana (IgG1) che agisce modulando selettivamente un segnale di costimolazione necessario alla completa attivazione dei linfociti T. In associazione al Metotrexate (MTX), è indicato per il trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR) da moderata a severa. Reazioni cutanee avverse all'impiego dell'ABT, in particolare di tipo psoriasico, sono state raramente riportate. Di seguito vengono descritti 4 casi di Psoriasi insorta durante terapia con ABT.
Materiali e Metodi. I pazienti descritti sono seguiti c/o gli Ambulatori di due centri reumatologici della regione. Tutti soddisfano i criteri classificativi ACR per AR del 1987. Terapia con ABT è stata iniziata secondo le raccomandazioni regionali E.R. per l'utilizzo di farmaci biologici in AR ed alle indicazioni della scheda tecnica del farmaco.
Risultati.
- Caso 1: donna africana, 48 aa con AR sieropositiva (Fattore Reumatoide (FR)+/Anticorpi Anti Citrullina (ACPA) +) dal 2014. Sviluppo di pustolosi palmo-pantare (PPP) dopo 4 infusioni di ABT (in prima linea).
- Caso 2: donna caucasica, 56 aa con AR ACPA+ (FR-) dal 2007. Comparsa di PPP dopo 17 mesi dall'inizio di terapia con ABT (in prima linea).
- Caso 3: donna caucasica, 54 aa con AR sieronegativa dal 1992, Sviluppo di psoriasi a placche (PPL) dopo 24 mesi di terapia con ABT (in seconda linea).
- Caso 4: uomo caucasico, 78 aa con AR sieronegativa dal 2002. Comparsa di psoriasi guttata (PG) dopo 12 mesi di terapia con ABT (in seconda linea) (Tab. I).

La terapia con ABT è stata sospesa in tutti i pazienti con miglioramento del quadro cutaneo.
Conclusioni. Eruzioni cutanee di tipo psoriasiforme e/o pustoloso sono note come potenziali eventi avversi secondari all'utilizzo di agenti inibitori del TNF-alfa. Il meccanismo patogenetico non è del tutto chiaro e sono stata elaborate svariate teorie, la più accreditata delle quali sostiene che alla base ci sarebbe uno squilibrio citochinico in grado di stimolare la via dell'interferon alpha, causando pertanto l'insorgenza della psoriasi. Sono invece molto rare in letterature le segnalazioni relative alla comparsa di manifestazioni psoriasiche indotte da Abatacept (al momento descritti in letteratura 8 casi). In un recente studio di Fase III ABT è stato testato nell'Artrite Psoriasica con evidenza di beneficio sul quadro articolare ma di modesto impatto sul versante cutaneo. I casi descritti nel nostro lavoro forniscono uno spunto di riflessione sui possibili meccanismi patogenetici sottostanti alla comparsa di questi effetto paradosso.

Keywords: *Artrite reumatoide, Abatacept, Psoriasi.*

Tabella I - Casi di pazienti che hanno sviluppato psoriasi in corso di terapia con ABT.

	Diagnosi AR	Sierologia	Inizio ABT	Terapia concomitante	ABT in prima linea	EV/sc	Comparsa psoriasi	Precedenti terapie	Tabagismo
B.A.(F; 48 aa; africana)	2014	FR+/ACPA+	2016	Steroide + MTX	si	EV	Dopo 4 infusioni PPP	Steroide + MTX	NO
P.M.(F; 56 aa; caucasica)	2007	FR-/ACPA+	2015	Steroide + LFN	si	sc	Dopo 17 mesi PPP	Steroide, MTX, LFN	NO
B.E.(F; 54 aa; caucasica)	1992	FR-/ACPA-	2013	Steroide + MTX	no	sc	Dopo 24 mesi PPL	Steroide, Sali d'oro, MTX, LFN, ETA	SI
T.A.(M; 78 aa; caucasico)	2002	FR-/ACPA-	2010	Steroide + MTX	no	sc	Dopo 12 mesi PG	Steroide, MTX, ADA	NO

(FR= fattore reumatoide; ACPA= anticorpi anti-citrullina; *MTX= metotrexato; LFN= leflunomide; ETA= etanercept; ADA= adalimumab; PPP= pustolosi palmo-plantare; PPL= psoriasi a placche; PG= psoriasi guttata)*

INDEX

ARTRITE REUMATOIDE (AR) ED INTERSTIZIOPATIA POLMONARE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P90

T. D'Errico, C. Ambrosca, M. Varriale, S. Tassinario
U.O.C. Medicina Ambulatorio di Reumatologia, Napoli

L'AR è una malattia cronica infiammatoria multifattoriale che colpisce prevalentemente le articolazioni diartrodali con localizzazione simmetrica e poli-distrettuale; si caratterizza per un decorso progressivo e invalidante con perdita dell'autonomia ed inabilità lavorativa, riduzione della qualità e dell'aspettativa di vita. L'AR può esordire a qualsiasi età, ma in genere predilige la III e IV decade della vita. Cruciale è la diagnosi precoce per il tempestivo avvio delle terapie, prima che la malattia realizzi danni irreversibili. Il trattamento prevede l'uso di DMARDs e dei farmaci biologici. Le "interstiziopatie polmonari diffuse" comprendono un gruppo eterogeneo di malattie caratterizzate da alterazioni infiammatorie su base immunitaria interessanti estensivamente l'interstizio alveolare con possibile coinvolgimento delle strutture bronchiali periferiche. Tali patologie hanno in comune l'alveolite e la fibrosi ma non un'unica eziologia, che nella maggior parte dei casi è sconosciuta. I pazienti con artrite reumatoide (RA) associata a malattia polmonare interstiziale (ILD) tendono ad avere un definito fenotipo clinico che comprende l'età avanzata, i sintomi respiratori e un complessivo peggioramento dell'AR; inoltre in letteratura è segnalato che questi pazienti hanno anche un considerevole rischio di mortalità precoce. Circa il 10% dei pazienti affetti da RA ha un'interstiziopatia polmonare clinicamente evidente (RA-ILD), e un ulteriore 30% presenta sintomi subclinici dell'ILD alla Tomografia Computerizzata del torace. Il rischio di morte per i pazienti con RA-ILD è tre volte superiore rispetto ai pazienti con sola RA. Descriviamo il caso clinico di un paziente affetto da AR-ILD che, trattato con etanercept ha realizzato una remissione dell'AR ed un miglioramento della condizione respiratoria.

Keywords: *Artrite reumatoide, Interstiziopatia polmonare, Etanercept.*

INDEX

EFFICACIA DI BARICITINIB IN UN PAZIENTE AFFETTO DA ARTRITE REUMATOIDE DI LUNGA DURATA NON RESPONDER A DMARDS CONVENZIONALI E BIOLOGICI

P91

M.T. Cirillo, A. Fiorenza, P. Muto, V. Nucera, G. Miceli, F. Atzeni
Unità di Reumatologia, AOU Policlinico G. Martino, Messina

Scopo del lavoro. Studi hanno dimostrato che oltre il 30% dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) sviluppano effetti collaterali (EC) o sono resistenti a farmaci DMARDs convenzionali e biologici. Descriviamo una paziente di 35 anni affetta da AR, diagnosticata secondo i criteri ACR 1987, di lunga durata non responder a DMARDs convenzionali e biologici.
Metodi. A gennaio 2018 la paziente si è presentata alla nostra attenzione per dolore e tumefazione a carico delle articolazioni: MTF, IFP, radio-carpiche, scapolo-omerali, temporo-mandibolari, coxofemorali e tibiotarsiche bilateralmente, rigidità mattutina >3 ore. All'anamnesi risalta l'esordio della malattia all'età di 21 anni e il trattamento dapprima con FANS al bisogno e CCS ad alto dosaggio (25 mg/die), quindi con DMARDs convenzionali (SSZ, LF sospesi per intolleranza eHCQ sospesa per inefficacia, MTX al dosaggio di 15 mg/sett per aumento delle trasaminasi), e DMARDs biologici (IFX, TZ e RTX sospesi per reazione avversa durante l'infusione, ABA, ADA e CTZ per inefficacia, ETN per perdita di efficacia, anakinra per reazione nel sito di iniezione) sospesi per EC o inefficacia. La paziente è stata sottoposta ad esame obiettivo, esami di laboratorio ed ecografia muscoloscheletrica che hanno mostrato: VES 53 mm/h (vn 0-15), PCR 9.83mg/L (vn 0-5), FR e anti-CCP negativi.VAS:10, DAS28-VES:8.44, DAS28-PCR:7.27, SDAI:65, CDAI:64. Esame ecografico: 'marcato ispessimento sinoviale delle articolazioni radio-carpica (Fig. 1a), ulnocarpica, MCF e IFP. Marcata tenosinovite dei tendini flessori ed estensori. Tenosinovite severa del capo lungo del bicipite sinistro (1b,1c)'. Radiografia polsi, mani e piedi: 'artropatia a carico della I articolazione MCF bilateralmente, con fini erosioni, capi ossei lievemente sublussati. Deformazione dell'astragalo bilateralmente'. Sulla base dell'attività di malattia e del fallimento della terapia con DMARDs convenzionali e biologici, dopo screening (quantiferon test, markers epatite B e C e Rx torace: negativi) è stata prescritta terapia con baricitinib (4 mg 1c/die) in associazione a MTX 7.5 mg/sett s.c. sospeso dopo 2 settimane per aumento delle transaminasi.
Risultati. Dopo 8 settimane di terapia la paziente ha riferito marcato miglioramento del quadro clinico articolare e del dolore, sebbene dalla sesta settimana la paziente sia in trattamento con baricitinib in monoterapia. Esami di laboratorio: VES:29 mm/h (vn 0-15), PCR 2.58 mg/L (vn0-5). Indici clinimetrici: VAS 2, DAS28-VES:5.16, DAS28-PCR:4.22, SDAI:22.3, CDAI:22. Esame ecografico: "Distensione di grado lieve-moderato dell'articolazione radiocarpica (Fig. 2a) e intercarpica bilateralmente. Sinovite a carico della II e della V MCF bilateralmente con fini erosioni. Tenosinovite del flessore del II raggio mano destra. Sinovite lieve dell'articolazione tibio-astragalica bilateralmente (Fig. 2b)".
Conclusioni. Il nostro caso dimostra che baricitinib 4 mg/die in monoterapia, in una paziente affetta da AR di lunga durata, non responder ai DMARDs convenzionali e biologici, che ha sviluppato diversi EC, è in grado di indurre marcato miglioramento clinico sia oggettivo che soggettivo, sebbene sia necessario un follow-up di lunga durata.

Keywords: *Baricitinib, Lunga durata, Non responder.*

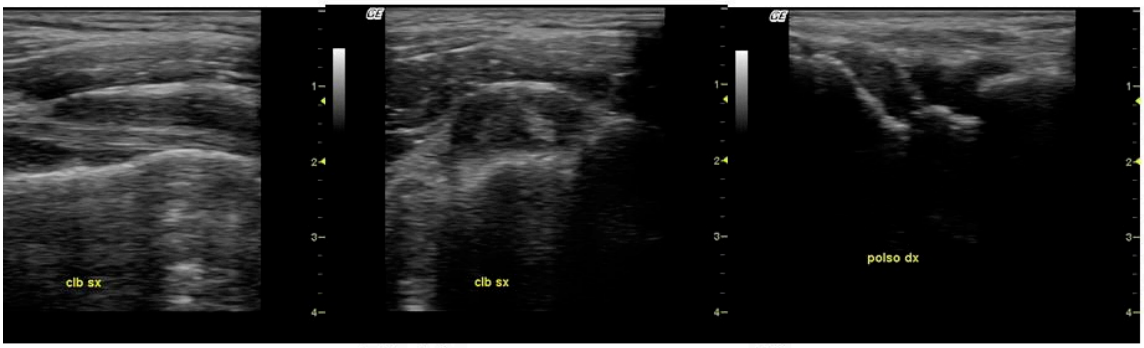


Figura 1a

Figura 1b

Figura 1c



Figura 2a

Figura 2b

INDEX

22 novembre 2018

P92 - P110 SESSIONE POSTER 6

ARTRITE REUMATOIDE (3)

Moderatori:
L. Dagna (Milano)*, O.M. Epis* (Milano)

INDEX

FORCE TRACKING SYSTEM FOR THE ASSESSMENT OF CYLINDRICAL GRIP FORCE CONTROL IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

P92

S. Farah[1], E. Di Donato[2], M. Carotti[3], F. Salaffi[2]

[1]DII Dipartimento Ingegneria dell'Informazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]Clinica Reumatologica Jesi, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]Radiologia Generale e Pediatrica, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduction. In clinical practice it is of common use the assessment of grip strength for the objective evaluations of the upper extremities after injuries, surgical techniques and treatment procedures. There have been several ways to classifying hand grips, the two principal groups are Power Grip, where an object is held firmly by wrapping the fingers around it, pressing the object against the palm, and using the thumb to apply counter-pressure, and Precision Grip where an object is held between the thumb and fingertip(s), without the use of the palm or rest of the hand. The major part of studies that analyze grip strength measure power grip. The aim of this project is to establish the functionality of hands in patient with rheumatoid arthritis (RA) measuring the cylindrical power grip that generates the maximum gripping force possible by hand, using particular pressure sensors applied on a special support.

Material and Methods. The instrument consists of a grip device made of 5 force sensors (FSR-402) manufactured by

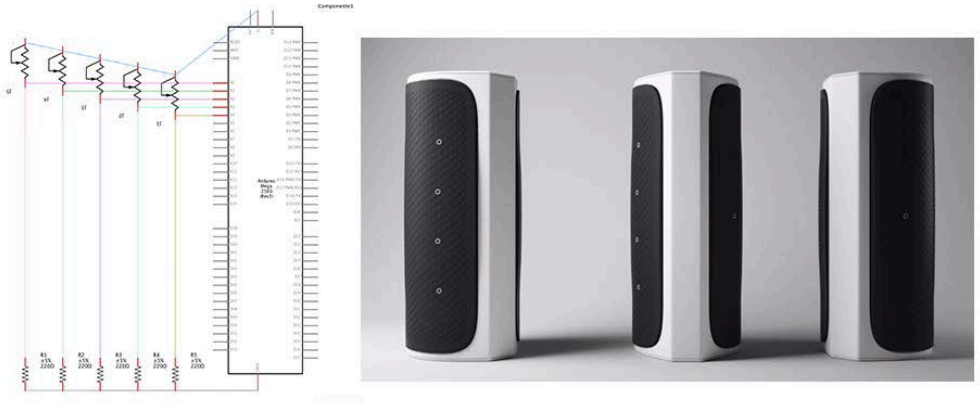


Figure 1 - a) Circuital block diagram of the instrument created to quantify the cylindrical grip force. b) 3D redering of the instrument.

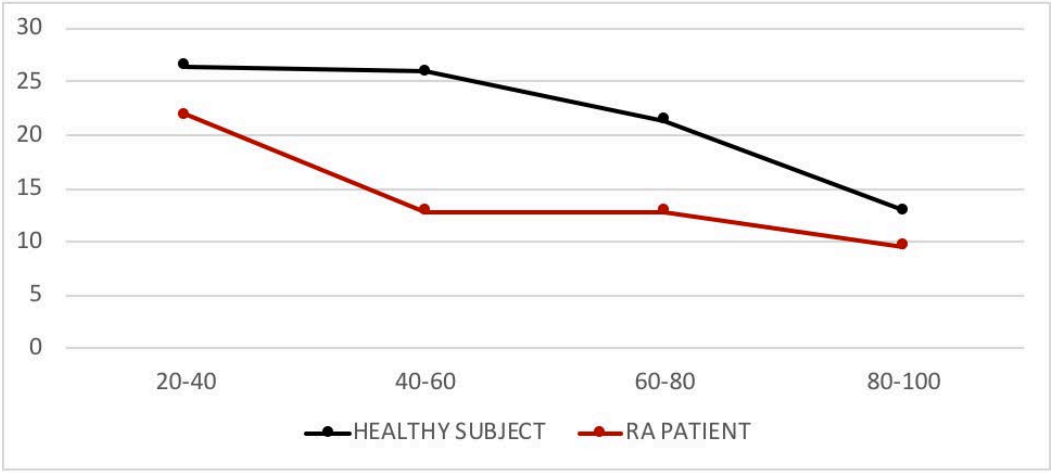


Figure 2 - Mean values of cylindrical grip force during 30 seconds for healthy and RA patients in different age groups.

INDEX

Interlink Electronics connected to an Arduino Mega 2560, this single chip microcontroller has a microprocessor, it is an open-source physical computing platform based on a simple microcontroller board, and a development environment for writing software for the board, instead the support was printed using the additive manufacturing (Fig. 1). Two group of subject were collected, twenty-eight healthy (15 female) and twenty-four RA patients (22 female). Mean subject age was 59.8 (SD 14.9). Cylindrical power grip was tested firstly with the dominant hand followed by the non-dominant hand this procedure was repeated three times, each session was of 30 seconds. Two values were recorded, the power grip force peak and the average value.

Results. Mean and peak value was recorded and compared, proving that healthy women and men are significantly stronger than RA patients (Figure 2). Significant difference between grip force values of the right and the left hand was demonstrated in healthy women and men but not in RA subject where the results of grip force values were similar.

Discussion and Conclusion. The results of this study show that our instrument is a reliable grip force test instrument. The fact that RA subject have a reduced grip force has been described in many studies. In the present study RA patient had a peak grip force of 20% compared to healthy subjects. When measuring grip force the results can be affected by factors such as standardized measurement, motivation, deformities and pain. The implementation of grip strength into a physical assessment and the utilization of cutoffs would allow health care providers to monitor a RA patient's performance and facilitate a referral to a rehabilitation professional prior to the onset of functional limitation.

Keywords: *Cylindrical grip force, Rheumatoid arthritis, Force tracking.*

INDEX

PREVALENZA E DETERMINANTI DELLA FRAGILITÀ IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE: RISULTATI PRELIMINARI MEDIANTE LO STRUMENTO SHARE-FI (SURVEY OF HEALTH AGEING AND RETIREMENT IN EUROPE FRAILTY INDEX)

P93

F. Salaffi[1], M. Di Carlo[1], S. Farah[1], M. Carotti[2], E. Di Donato[1]

[1]Clinica Reumatologica Jesi, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]DII Dipartimento di Ingegneria dell'Informazione Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. La fragilità viene definita come "una condizione dinamica di aumentata vulnerabilità, che riflette modificazioni fisiopatologiche età-correlate di natura multisistemica, associata ad un aumentato rischio di outcome negativi, quali istituzionalizzazione, ospedalizzazione e morte". La sua identificazione, trattamento e prevenzione sono oggi considerati obiettivo prioritario ed allo stesso tempo la sfida principale della medicina geriatrica. La prevalenza stimata di fragilità nella popolazione anziana varia ampiamente per la mancanza di uniformità dei criteri utilizzati per la sua definizione. Il gruppo SHARE (Survey of Health Ageing and Retirement in Europe) ha proposto uno strumento di semplice utilizzazione per rilevare e quantificare la condizione di fragilità, denominato SHARE-FI (Survey of Health Ageing and Retirement in Europe Frailty Index) (1). Lo scopo del nostro studio è stato quello di valutare la prevalenza ed i determinanti clinico-demografici di fragilità, in una coorte di pazienti con artrite reumatoide (AR).

Materiali e Metodi. Sono stati studiati 210 pazienti (72 uomini e 138 donne) affetti da AR, di età media pari a 60.3 anni (SD 13.5) e durata di malattia di 7.5 anni (SD 2.5) in trattamento con farmaci biologici. Lo strumento SHARE-FI rileva le variabili (stanchezza, perdita di appetito, debolezza, difficoltà di movimento ed attività fisica) (Fig. 1) che caratterizzano la sindrome di fragilità e fornisce un valore quantitativo avvalendosi di uno specifico algoritmo che tiene conto della differenza di genere. Sono stati anche valutati: n° di comorbidità, livello educazionale, sieropositività per fattore reumatoide, dolore (NSR), attività di malattia (SDAI), disabilità fisica (HAQ-DI), severità del danno radiologico (Sharp/van der Heijde score). L'analisi dei determinanti di fragilità è stata effettuata mediante regressione multipla (variabile dipendente: valore di SHARE-IF).

Risultati. La percentuale di pazienti fragili (Frail) è risultata pari al 16,66% (35/210 pazienti) mentre quella dei pre-fragili (Pre-frail) di 32.38% (68/210 pazienti). La percentuale di fragilità (Frail) rilevata nei soggetti anziani (>65 anni) è risultata pari a 36.4%, mentre nei soggetti con età inferiore a 65 anni è risultata del 2.5% ($p<0.0001$) (Fig. 2). L'analisi di regressione multipla (coefficiente di determinazione $R2=0.653$) ha identificato fra i determinanti di fragilità: l'età ($p<0.0001$), il numero di comorbidità ($p<0.0001$) ed il livello di attività di malattia (SDAI) ($p=0.0003$).

Conclusioni. La condizione di "Fragilità" e di "Pre-fragilità" nel paziente con AR, soprattutto se anziano, rappresenta una condizione "emergente", la cui prevenzione consiste nel rapido controllo dell'attività di malattia e nella corretta gestione delle comorbidità.

Keywords: *Fragilità, SHARE-FI, Comorbidità.*

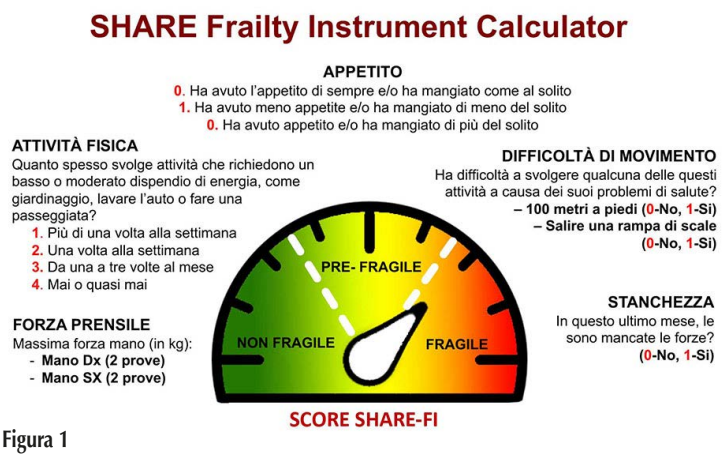


Figura 1

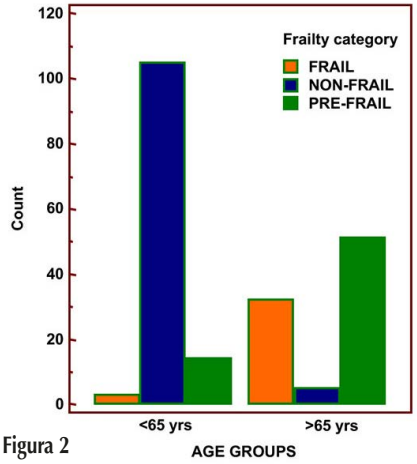


Figura 2

INDEX

IMPATTO DELLA DIAGNOSI PRECOCE SULL'EFFICACIA A LUNGO TERMINE DEGLI ANTI-TNF NEI PAZIENTI DI ARTRITE REUMATOIDE BIO-NAÏVE

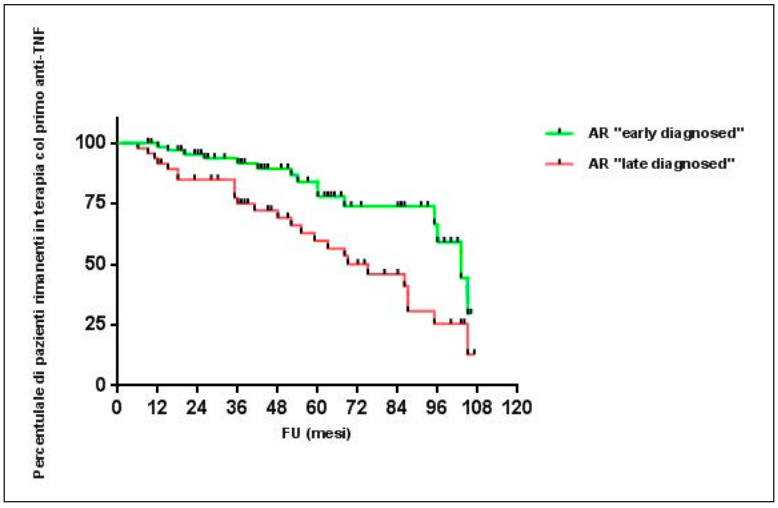
P94

D. Capocotta, S. Montalbano, D. Lubrano, E. Tirri
U.O.S. Dipartimentale di Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco - Ospedale del Mare, ASL Napoli 1 Centro, Napoli

Obiettivo. Valutare l'efficacia clinica e la persistenza in terapia a lungo termine degli anti-TNF nei pazienti di artrite reumatoide (AR), naïve ai farmaci biologici (bDMARDs), in funzione del tempo intercorrente tra esordio dei sintomi e la diagnosi.
Metodi. Sono stati analizzati fino a dicembre 2017 i dati al basale e di follow-up di pazienti di AR con esordio successivo al 2002 e accesso alle cure specialistiche tra gennaio 2007 e dicembre 2016. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR del 2010. Sono stati raccolti i dati demografici, anamnestici, e bio-umorali alla valutazione basale. In base all'intervallo di tempo intercorso tra esordio della sintomatologia e la definizione diagnostica, i pazienti di AR sono stati divisi in due gruppi: quelli che avevano ricevuto diagnosi precoce ("early diagnosed", meno di 12 mesi) e quelli con diagnosi tardiva ("late diagnosed", più di 12 mesi). L'attività di malattia e la risposta al trattamento sono state valutate ogni 3 mesi mediante il Simplified Disease Activity Index (SDAI). La persistenza in terapia dell'anti-TNF è stata definita come l'intervallo temporale tra inizio della terapia e discontinuazione dovuta esclusivamente a perdita di efficacia nel tempo (fallimento secondario). Tale parametro è stato stimato mediante curve di sopravvivenza secondo il metodo di Kaplan-Meier.
Risultati. Sono stati inclusi 115 pazienti di AR (86.1% femmine, età media 59.4). La durata mediana di malattia tra esordio dei sintomi e diagnosi è stata di 25 mesi (20-43). 68 pazienti (59.1%) sono stati etichettati come early diagnosed e 47 (40.9%) come late diagnosed. Al basale non sono state rilevate differenze in termini di età, genere, abitudine al fumo, indice di massa corporea, e positività del fattore reumatoide. L'anti-TNF più utilizzato in prima linea è risultato etanercept (30.4%), seguito da adalimumab (20%), golimumab (18.3%), infliximab (16.5%), e certolizumab (14.8%). Tutti i pazienti sono stati trattati con l'anti-TNF in combinazione con methotrexate. La dose media di steroidi nel tempo è stata di 5 mg/die di prednisone (o dosi equivalenti di analoghi). Il tempo mediano tra l'inizio del trattamento con l'anti-TNF e la diagnosi è stato di 18 mesi (6-30). L'analisi delle curve di sopravvivenza ha mostrato un tasso di persistenza in terapia con anti-TNF significativamente superiore nei pazienti "early diagnosed" rispetto ai "late diagnosed" (persistenza in terapia a 9 anni del 29.5% e 12.7%, rispettivamente; p=0.0049).
Conclusioni. Questo studio osservazionale retrospettivo di real-life dimostra che nei pazienti di AR la diagnosi precoce garantisce un elevato tasso di persistenza in terapia di un anti-TNF utilizzato come primo bDMARD.

Bibliografia
Soubrier M, Pereira B, Frayssac T, et al. Retention rates of adalimumab, etanercept and infliximab as first-line biotherapy agent for rheumatoid arthritis patients in daily practice - Auvergne experience. Int J Rheum Dis. 2017 Sep 13.

Keywords: *Artrite reumatoide, Anti-TNF, Diagnosi precoce.*



INDEX

EFFICACIA DI RITUXIMAB A DOSI RIDOTTA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE PRECEDENTEMENTE TRATTATI CON DOSI STANDARD

P95

C. Caimmi, I. Dal Forno, P. Caramaschi, D. Biasi, E. Bertoldo, A. Carletto, L. Idolazzi, D. Gatti, M. Rossini, O. Viapiana
U.O.C. di Reumatologia, Università di Verona

Scopo del lavoro. Questo è un trial randomizzato controllato in doppio cieco a bracci paralleli che ha lo scopo di valutare se dosi ridotte di rituximab (RTX) sono efficaci come terapia di mantenimento in pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) precedentemente trattati con dosi standard di RTX ottenendo una buona risposta clinica.
Metodi. 17 pazienti sono stati randomizzati alla terapia con dose standard (1000 mg, 2 infusioni a distanza di 2 settimane, ripetute ogni 6 mesi) o ridotta (500 mg, 2 infusioni a distanza di 2 settimane, ripetute ogni 6 mesi) di RTX. Il follow up è durato 27 mesi. L'end-point primario era la differenza fra i due gruppi in termini di variazione del DAS28-PCR fra il basale e la fine dello studio.
Risultati. I due gruppi erano ben equilibrati al basale in termini di età, durata di malattia ed attività di malattia. Quindici pazienti hanno completato lo studio ed al termine la variazione mediane del DAS28PCR era -0.6 (1.8) nel gruppo in dose standard e -1.2 (1.2) in quello a dose ridotta (p=0.818). Inoltre, non si sono evidenziate differenze in termini di VES (p=0.589), PCR (p=0.589), articolazioni dolenti (p=0.699), articolazioni tumefatte (p=0.132), PGA (p=0.310), EGA (p=0.240) e HAQ (p=0.093). Non si sono registrate reazioni avverse serie nel corso della terapia.
Conclusioni. In questo trial non si sono evidenziate differenze significative in termini di efficacia fra l'utilizzo di RTX a dose standard o ridotta come terapia di mantenimento in pazienti affetti da AR, sebbene la principale limitazione dello studio sia il basso numero di pazienti arruolati.

Keywords: *Artrite reumatoide, Rituximab, Dosing.*

INDEX

BENEFIT STUDY: RESULTS OF INTERIM ANALYSIS OF A PAN-EUROPEAN OBSERVATIONAL STUDY TO EVALUATE REAL-WORLD EFFECTIVENESS OF SB4 FOLLOWING TRANSITION FROM ORIGINATOR ETANERCEPT (ETN) IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) OR AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (AXSPA)

P96

M. Matucci-Cerinic[1], C. Bruni[1], O. Viapiana[2], E. Fusaro[3], A. Migliore[4], M. Govoni[5], U. Freudensprung[6], M.F. Rezk[6], J. Addison[7], C.F. Selmi[8,9]

[1]Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; [2]Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona; [3]Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; [4]Ospedale San Pietro-Fatebenefratelli, Roma; [5]Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara; [6]Biogen International GmbH, Zug, Switzerland; [7]Biogen Idec, Maidenhead, United Kingdom; [8]Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; [9]Università degli Studi di Milano

Background. SB4, a biosimilar to the reference ETN, received EU marketing authorization in January 2016, based on the totality of evidence from pre-clinical and clinical Phase I and III studies that demonstrated similar efficacy, bioequivalence, and comparable safety and immunogenicity to ETN. There are few published data on outcomes of transition from originator to biosimilar outside the controlled setting of randomized clinical trials.
Objectives. Provide real world evidence on the outcomes of transition from ETN to SB4 in routine clinical practice.
Methods: This ongoing observational study is designed to enroll 600subjects with RA or axSpA, who initiated SB4 as part of routine clinical practice following a minimum of 6 months treatment with a stable dose of originator ETN, at clinics in France, Germany, Italy and Spain. Data are captured from clinic records, retrospectively for 6 months prior to switch and prospectively and/or retrospectively for 6 months following switch. Outcome measures include disease score (DAS-28 for RA, BASDAI for axSpA) over time, clinical characteristics and management, and adverse events. This interim analysis (IA) describes baseline characteristics and clinical outcome 3 months post-initiation of SB4.
Results. At the time of interim analysis, 255 subjects have been included, including 163 with RA and 92 with axSpA.
Conclusions. While the 3-months post switch data was available for limited number of patients in this IA, the data suggest that the transition from ETN to SB4 was not associated with change in clinical outcomes. The study will provide ongoing, pertinent information about 3- and 6-month outcomes in these populations, helping to inform evidence-based treatment decision.

Conflicts of interest: Janet Addison, Mourad Farouk Rezk and Ulrich Freudensprung are employees of and hold stocks in Biogen.

Keywords: *Biosimilare, Etanercept, Transizione.*

Table I - Baseline characteristics of subject at transition, and 3 month disease score outcomes.

	RA (N=163		AxSpA (N=92)	
	Mean (SD)	Q1, Q3	Mean (SD)	Q1, Q3
Age in years	60.8 (11.09)	54.0, 69.0	50.7 (12.49)	40.0, 61.0
Women n (%)	112 (68.7)	–	28 (30.4)	–
Duration of disease, years	14.3 (9.49)	7.4, 21.0	12.8 (11.44)	5.0, 16.3
Current/Ex-smoker n (%)	37 (23.6)	–	32 (34.8)	–
Currently unemployed n (%)	96 (58.9*)	–	24 (26.1*)	–
csDMARD** concomitant to SB4 n %	83 (76.1***)	–	20 (47.6***)	–
	Mean (SD)	95% CI	Mean (SD)	95% CI
DAS-28 in 6 months prior to transition to SB4 (n = 146)	2.0 (0.92)	1.8, 2.1	–	–
DAS-28 at 3 months post-transition to SB4 (n = 85)	2.2 (1.87)	2.0, 2.4	–	–
Individual change in DAS-28 from baseline to 3 months post-transition to SB4 (n = 79)	0.0 (0.84)	-0.1, 0.2	–	–
BASDAI in 6 months prior to transition to SB4 (n = 76)	–	–	3.0 (2.02)	2.5, 3.4
BASDAI at 3 months post-transition to SB4 (n = 42)	–	–	3.4 (2.29)	2.7, 4.1
Individual change in BASDAI at 3 months post-transition to SB4 (n = 37)	–	–	0.4 (1.35)	0.0, 0.9

DAS-28, Disease Activity Score 28; BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI, body mass index; SD, standard deviation. * Data available for 157 and 86 subjects respectively. ** conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drug. *** Data available for 109 and 42 subjects respectively.

INDEX

SARCOMA DI KAPOSI IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE IN TERAPIA CON FARMACI BIOTECNOLOGICI: DESCRIZIONE DI DUE CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA

P97

S. Grignaschi, F. Bobbio Pallavicini, E. Bellis, E. Marasco, I. Chiapparoli, C. Montecucco
Divisione di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Il sarcoma di Kaposi (KS) è una rara neoplasia caratterizzata da proliferazione delle cellule endoteliali correlate ad infezione da HHV-8 che si sviluppa in pazienti immunocompromessi. L'Italia è una delle nazioni Europee con maggior prevalenza di infezione da HHV-8. Le terapie immunomodulatrici attualmente utilizzate per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) severa possono favorire nei pazienti infetti lo sviluppo di sarcoma di Kaposi iatrogeno.
Materiali e Metodi. Riportiamo due casi clinici effettuando una revisione della letteratura.
Risultati
Caso 1. Uomo di 69 anni, nato e residente a Napoli, con AR FR+, ACPA+, ILD malattia relata. Nel 2011 sottoposto a cordectomia sx per carcinoma squamoso corde vocali. Trattato con diversi farmaci di fondo tra cui SLZ, LFL, MTX, CSA associate a MPD (4-8 mg/die), il paziente presentava scarso controllo dell'attività di malattia con DAS28 >4. Nel dicembre 2016, avendo superato follow-up di 5 anni libero da neoplasia, si iniziava Abatacept 125 mg/sc/sett. con controllo dell'artrite (DAS28 <3,2). Agli esami di screening HIV negativo, mentre si avviava terapia profilattica per TBC latente e terapia con lamivudina per HbcAb positività con HBV DNA rilevabile. Si sospendeva CSA, si riduceva il MPD (2 mg/48 h), proseguiva MTX (7,5 mg/sett.). Nel settembre 2017 si effettuava gastroscopia per dispepsia e pirosi ed all'esame istologico delle multiple biopsie effettuate si rilevava in sede della mucosa/sottomucosa duodenale proliferazione a cellule fusate HHV8+, delimitante fessure vascolari, compatibili con KS. A visita dermatologica presenza di alcune piccole lesioni cutanee caviglia dx il cui esame istologico era compatibile con KS. Inviato da specialista oncologo si sospendeva terapia con abatacept mantenendo MTX (7,5 mg/sett.). Il paziente effettuava chemioterapia con Doxorubicina liposomiale 20 mg/mq per 6 cicli; il controllo istologico delle biopsie duodenali al termine della chemioterapia risultava negativo per cellule HHV-8+. Il paziente presenta artrite in buon controllo clinico (DAS28 <3,2); prosegue MTX.
Caso 2. Uomo di 70 anni con AR FR+, aCCP +, ILD, polineuropatia, nato in provincia di Lecce. Trattato con PDN (12,5 mg/die) e diversi farmaci di fondo tra cui SLZ, MTX, HCQ e LFL. Per persistente attività di malattia (DAS28 >5,1), si iniziava nell'agosto 2005 previa profilassi per TBC latente, terapia con adalimumab 40 mg sc/2 settimane con parziale beneficio. Nell'ottobre 2006 per riscontro di lesione cutanea color vinaccia al II dito del piede di dx si inviava da specialista dermatologo che poneva diagnosi di KS confermata da esame istologico. Test HIV -. Si sospendeva la terapia con adalimumab mantenendo terapia steroidea.
Conclusioni. L'infezione da HHV-8 nella popolazione italiana è relativamente frequente per cui anche se i casi descritti di KS iatrogeno durante terapia per AR con farmaci biotecnologici sono esigui, l'infezione latente andrebbe indagata se il paziente proviene da zone ad alta endemia.

Keywords: *Artrite reumatoide, Farmaci biotecnologici, Kaposi.*

INDEX

RIEPILOGO DEI RISULTATI SULLA SICUREZZA DI BARICITINIB CON ATTENZIONE PARTICOLARE AGLI EVENTI INFETTIVI GRAVI E ALLE COMORBILITÀ PREDEFINITE

P98

A. Bitossi[1], B. Combe[2], A. Balsa[3], K. Winthrop[4], H. Tony[5], M. Genovese[6], M. Harigai[7], J. Smolen[8], P. Emery[9], J. Dudler[10], S. Hall[11], C. Zerbini[12], F. Van Den Bosch[13], F. Durand[14], S. Arthanari[15], V. Rogai[1], J. Zhong[16], G. Meszaros[17], M. Dougados[18]

[1]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino, Firenze; [2]CHRU Montpellier, Montpellier, France; [3]Hospital Universitario la Paz, Madrid, Spain; [4]Oregon Health and Science University, Portland, USA; [5]Rheumatology and Clinical Immunology, Dept. of Medicine 2, University of Wuerzburg, Wuerzburg, Germany; [6]Stanford University Medical Center, Palo Alto, USA: [7]Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan; [8]Medical University of Vienna, Vienna, Austria; [9]Leeds MSK Biomed/Chapel Allerton Hospital, Leeds, United Kingdom; [10]Hôpital Cantonal, Fribourg, Switzerland; [11]Cabrini Medical Centre, Malvern, Australia; [12]CEPIC-Centro Paulista de Investigacao Clinica, Sao Paulo, Brazil; [13]UZ Gent, Reumatologie, Gent, Belgium; [14]Lilly France, Neuilly-sur-Seine, France; [15]Eli Lilly and Company Ltd., Basingstoke, United Kingdom, [16]IQVIA, Morrisville, USA; [17]Eli Lilly GmbH, Vienna, AUSTRIA; [18]Department of Rheumatology, Cochin Hospital, Paris, France

Scopo del lavoro. Baricitinib (BARI) è un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi (JAK)1 e JAK2 impiegato per il trattamento di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) con un profilo di sicurezza accettabile. L'obiettivo è quello di valutare il tasso di incidenza (IR) di eventi infettivi gravi (SIE) e di comorbilità predefinite.

Materiali e Metodi. I tassi di incidenza dei SIE aggiustati per l'esposizione sono stati sintetizzati in set di 6 e 4 studi controllati con placebo (PBO), 0-24 settimane, oltre al set ALL-BARI-RA [qualsiasi dose di BARI per <=5 anni (studi di fase I-III/studi di estensione a lungo termine)]. I potenziali fattori di rischio di SIE sono stati indagati nel set ALL-BARI-RA mediante modelli di Cox. L'analisi di sensibilità per le comorbilità ha incluso i pazienti (N=1683) di 5 studi (BARI 4 mg/PBO) per un periodo massimo di 16 settimane, definito nella nota a piè di pagina della tabella.

Risultati. Gli eventi infettivi gravi più frequenti osservati nel set ALL-BARI-RA (N=3492; 5133 pazienti-anno (PY) di esposizione [PYE]) sono stati polmonite, herpes zoster, infezione delle vie urinarie e cellulite (tutti <1%), 150 pazienti hanno riportato SIE (IR=2,9/100PY), e 2 pazienti con SIE sono deceduti (IR=0,04/100PY). Durante le settimane 0-24, sono stati osservati tassi simili di SIE nei gruppi BARI 4 mg (N=997; 417PYE) e PBO (N=1070; 403PYE) nel set di 6 studi, e tra i gruppi di dose BARI 2/4 mg (N=479; 192PYE/N=479; 194PYE) nel set di 4 studi. L'uso pregresso di farmaci biologici, l'età avanzata, la regione asiatica (escluso il Giappone), un indice di massa corporea (BMI) anomalo e l'uso di corticosteroidi sono stati identificati come fattori indipendenti per SIE nel set ALL-BARI-RA e nessuno differiva in modo significativo tra BARI 4 mg e PBO nel set di 6 studi.

La presenza di comorbilità predefinite non ha influito sull'incidenza di eventi avversi emersi durante il trattamento (TEAE), eventi avversi seri (SAE), interruzioni o decessi causati da SAE per BARI 4 mg vs PBO (Tabella I). I TEAE più comuni sono stati rinofaringite e infezione delle vie respiratorie superiori.

Conclusioni. L'incidenza di SIE è stata simile tra i pazienti con AR trattati con BARI e PBO e BARI 2 mg/4 mg fino alla settimana 24. Per i pazienti in ciascuno sottogruppo di comorbilità predefinite non sono state osservate tendenze all'aumento del rischio di eventi dopo il trattamento con BARI 4 mg rispetto a PBO fino alla settimana 16.

Keywords: *Baricitinib, Sicurezza, Infezioni gravi.*

Tabella I - Tassi di incidenza per eventi infettivi gravi in PBO, BARI 2/4 mg e AE per comorbilità.

Tassi di incidenza [IC al 95%] per eventi infettivi gravi fino alla settimana 24 per set di analisi						
	All-Bari-RA*	6 studi PC Settimane 0-24**		4 studi PC Settimane 0-24**		
		PBO	BARI 4 mg	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg
IR/100 pazienti-anno [IC al 95%]	2,9 [2,47,3,43]	4,2 [2,5,6,8]	3,8 [2,2,6,2]	5,1 [2,5,9,4]	4,2 [1,8,8,2]	5,7 [2,8,10,2]
Tutti i pazienti N	3492	1070	997	551	479	479
Con eventi	150	17	16	10	8	11
Pazienti-anno	5133	403	417	195	192	194
Eventi avversi riportati per comorbilità predefinita fino alla settimana 16						
Baricitinib 4mg N(%)	Depressione (N=64)	Osteoporosi (N=113)	Evento CV (N=350)	HE (N=222)	Totale (n=802)	
Qualsiasi TEAE	45 (70,3)	70 (61,9)	227 (64,9)	152 (68,5)	495 (61,7)	
AE serio	0	9 (8,0)	14 (4,0)	8 (3,6)	25 (3,1)	
Interruzione per AE	1 (1,6)	7 (6,2)	14 (4,0)	9 (4,1)	25 (3,1)	
Decessi	0	0	0	0	0	
Placebo	(N=69)	(N=134)	(N=381)	(N=202)	(N=881)	
Qualsiasi TEAE	57 (82,6)	91 (67,9)	228 (59,8)	119 (58,9)	494 (56,1)	
AE serio	6 (8,7)	9 (6,7)	16 (4,2)	5 (2,5)	31 (3,5)	
Interruzione per AE	3 (4,3)	9 (6,7)	12 (3,1)	6 (3,0)	24 (2,7)	
Decessi	1 (1,4)	1 (0,7)	1 (0,3)	0	1 (0,1)	

*Set ALL-BARI-RA: pazienti di studi di fase I, II, III e di estensione a lungo termine esposti a qualsiasi dose BARI per un massimo di 5 anni (studi di fase I-III e di estensione a lungo termine); **set di 6 studi controllati verso placebo: studi di fase II-III, braccio Bari 4 mg QD e PBO, 0-24 settimane; ***set di 4 studi controllati verso placebo: studi di fase II-III, 0-24 settimane, Bari 2 mg QD / 4 mg QD. Comorbilità pregresse e correnti selezionate: depressione, osteoporosi, eventi cardiovascolari pregressi, malattie del fegato, pneumopatia interstiziale (ILD) e neoplasie maligne pregresse. I pazienti con pneumopatia interstiziale (ILD) e neoplasie maligne pregresse sono troppo pochi per essere aggiunti nella sintesi. Abbreviazioni: N=numero di pazienti; IR=tasso di incidenza; PC=controllato verso placebo; RA=artrite reumatoide; CV=cardiovascolare; HE=evento epatico; TEAE=evento avverso emerso nel corso del trattamento; AE=evento avverso.

INDEX

RISPOSTA TERAPEUTICA DI SINOVITE ATLOEPISTROFEA IN ARTRITE REUMATOIDE ALLA TERAPIA CON CERTOLIZUMAB PEGOL

P99

D. Birra, A.L. Fedele, G. Ferraccioli, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. L'articolazione atloepistrofea rappresenta una sede di difficile trattamento nei pazienti con artrite reumatoide (AR), per cui utilizzare un farmaco che determina un maggior raggiungimento della sede interessata potrebbe garantire un miglior risultato clinico. Certolizumab pegol (CZP) per le sue caratteristiche si associa ad un maggior raggiungimento delle sedi infiammate. Scopo dello studio è valutare l'efficacia di CZP sull'interessamento del rachide cervicale in una coorte monocentrica di pazienti con AR e coinvolgimento del rachide cervicale.
Materiali e Metodi. Dalla nostra coorte di pazienti con AR sono stati selezionati 10 pazienti con artrite attiva a carico dell'atloepistrofea che hanno cominciato terapia con CZP tra il 2015 e il 2017. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a RMN del rachide cervicale con mdc prima dell'inizio di terapia con CZP e dopo 12 mesi per valutare la risposta clinica e radiologica. La RMN di controllo è stata valutata a confronto con la precedente e i pazienti sono stati divisi in tre gruppi:
- *Risposta completa:* risoluzione della sinovite e dell'edema osseo, con eventuale persistenza di sole erosioni.
- *Risposta parziale:* miglioramento di sintomi, della sinovite, del versamento e dell'edema osseo, senza completa risoluzione.
- *Assenza di risposta:* malattia persistentemente attiva.

Risultati. Tutti i 10 pazienti (età media 55 anni, 9 donne), avevano una malattia di lunga durata, erosiva, 2 pazienti erano positivi per Fattore Reumatoide e 2 per anti-CCP.
I pazienti erano stati sottoposti a diverse terapie con csDMARDs e bDMARDs. Solo un paziente era bDMARD naive, 3 in seconda linea terapeutica e i restanti 6 pazienti erano alla terza o ulteriore linea di farmaci biotecnologici (anti-TNF e anti-CD20).
Dopo un anno di follow-up, 9 pazienti erano ancora in terapia con CZP, con miglioramento della sintomatologia dolorosa e soltanto 1 paziente aveva sospeso la terapia per fallimento terapeutico.
Dei 9 pazienti con miglioramento della sintomatologia dolorosa cervicale, in 5 si è osservata una completa risoluzione del quadro radiologico RMN (1 paziente in prima linea terapeutica bDMARD, 2 pazienti in seconda linea terapeutica e 2 pazienti in terza o ulteriore linea), mentre 4 pazienti hanno presentato una sinovite residua alla RMN, in miglioramento (1 paziente in seconda linea bDMARD, i restanti in terza o ulteriore linea terapeutica). Il decimo paziente ha dimostrato malattia persistentemente attiva radiologicamente e ha sospeso la terapia.
Nessuno dei pazienti ha presentato una progressione verso sintomi neurologici o necessità di interventi neurochirurgici.
Conclusioni. Il coinvolgimento del rachide cervicale è una complicanza seria dell'artrite reumatoide. A causa dell'elevato rischio di disabilità e delle complicanze neurologiche ad esso associate, un approccio terapeutico più aggressivo è necessario per controllare la malattia. CZP, che per le sue caratteristiche molecolari ha dimostrato una maggiore penetrazione e persistenza nei tessuti infiammati, potrebbe essere una opzione terapeutica in pazienti con artrite reumatoide e interessamento del rachide cervicale.

Keywords: *Sinovite atloepistrofea, RMN, Certolizumab PEG.*

INDEX

DURATA, MANTENIMENTO ED EFFETTI DELLA RIDUZIONE DELLA DOSE IN SEGUITO AL TRATTAMENTO PROLUNGATO CON BARICITINIB

P100

S. Betti[1], J. Smolen[2], M. Dougados[3], T. Takeuchi[4], M. Genovese[5], B. Haraoui[6], R. Klar[7], A. Kavanaugh[8], A.R. Blanco[9], J. Dudler[10], P. Taylor[11], P. Nash[12], C. Zerbini[13], P. Durez[14], G. Pum[15], S. Arthanari[16], F. De Leonardis[17], R. Van Vollenhoven[18]

[1]Eli Lilly Italia, Sesto Fiorentino, Firenze; [2]Medical University of Vienna, Austria; [3]Hôpital Cochin, Paris Descartes University, Paris, France; [4]Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan; [5]Stanford University Medical Center, Palo Alto, USA; [6]Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montreal, Canada; [7]IQVIA, Durham, USA; [8]U.C. San Diego School of Medicine, La Jolla, USA; [9]Hospital Universitario Valdecilla, Cantabria, Spain; [10]Hôpital Cantonal, Fribourg, Switzerland; [11]University of Oxford, Oxford, United Kingdom; [12]University of Queensland, Brisbane, Australia; [13]Centro Paulista de Investigação Clinica, Sao Paulo, Brazil; [14]Cliniques Universitaires Saint-Luc, Brussels, Belgium; [15]Eli Lilly and Company, Vienna, Austria; [16]Eli Lilly and Company, Basingstoke, United Kingdom; [17]Eli Lilly and Company, Geneva, Switzerland; [18]Amsterdam Rheumatology and Immunology Center ARC, Amsterdam, The Netherlands

Scopo del lavoro. Baricitinib (BARI), un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi (JAK)1 e JAK2, è impiegato negli adulti per il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) attiva da moderata a grave. È clinicamente rilevante comprendere la durata e il mantenimento della risposta a BARI in caso di utilizzo prolungato e le strategie di riduzione della dose disponibili dopo avere raggiunto un controllo soddisfacente della malattia.

Materiali e Metodi. Una volta completato lo studio di origine di fase III con BARI (RA-BEGIN, RA-BEAM, RA-BUILD, e RA-BEACON), i pazienti potevano entrare nello studio di estensione a lungo termine, RA BEYOND. Abbiamo analizzato i dati sulla durata e il mantenimento della risposta, e sulla riduzione del dosaggio, nello studio di estensione a lungo termine. La durata della risposta è stata valutata come percentuale di pazienti che hanno raggiunto uno SDAI <=11 nello studio di origine e nell'arco delle 96 settimane nello studio di estensione a lungo termine. Il mantenimento della risposta è stato valutato come percentuale di pazienti che hanno risposto a BARI al momento dell'ingresso nello studio di estensione a lungo termine e che hanno mantenuto la risposta alla settimana 96. In RA-BEYOND, i pazienti che hanno ricevuto BARI 4 mg per >=15 mesi e che hanno raggiunto una sostenuta bassa attività di malattia (LDA) (CDAI <=10) o la remissione (CDAI <=2.8) in 2 visite consecutive sono stati randomizzati nuovamente in cieco per proseguire BARI 4 mg o ridurre la dose a 2 mg.

Risultati. La durata della risposta è risultata evidente, in

Tabella I - Durata, mantenimento ed effetto della riduzione della dose sulla risposta clinica.

Durata e mantenimento della risposta							
		RA-BEGIN BARI 4-mg	RA-BEAM BARI 4-mg	RA-BUILD BARI 2-mg	RA-BUILD BARI 4-mg	RA-BEACON BARI 2-mg	RA-BEACON BARI 4-mg
Durata della risposta, n (%)		**N=30**	**N=104**	**N=154**	**N=164**	**N=117**	**N=124**
SDAI ≤11	Settimana 12 OS	13 (43,3)	48 (46,2)	59 (38,3)	69 (42,1)	31 (26,5)	46 (37,1)
	Settimana 96 LTE	25 (83,3)	73 (70,2)	86 (55,8)	92 (56,1)	54 (46,2)	62 (50,0)
Mantenimento della risposta a 96 settimane, % (n/N')							
SDAI ≤11	R	82,6 (19/23)	81,1 (60/74)	70,9 (61/86)	66,7 (68/102)	77,5 (31/40)	77,8 (42/54)
	NR	85,7 (6/7)	43,3 (13/30)	36,9 (24/65)	36,2 (21/58)	27,8 (20/72)	27,7 (18/65)
Effetto della riduzione della dose							
Pazienti provenienti da RA-BEAM, RA-BUILD, RA-BEACON combinati†							
		Settimana 12		**Settimana 24**		**Settimana 48**	
		Proseguono BARI 4 mg	Dose ridotta a BARI 2 mg	Proseguono BARI 4 mg	Dose ridotta a BARI 2 mg	Proseguono BARI 4 mg	Dose ridotta a BARI 2 mg
Misura di efficacia		**N=396**	**N=394**	**N=353**	**N=358**	**N=245**	**N=245**
CDAI ≤10		359/396 (90,7)	326/393 (83,0)**	309/353 (87,5)	269/357 (75,4)***	198/245 (80,8)	167/245 (68,2)**

CDAI=Clinical Disease Activity Index; LDA=bassa attività di malattia; N=numero di pazienti della popolazione intent-to-treat modificata; N'=numero di responder (R) o non-responder (NR) all'ingresso nello studio di estensione a lungo termine; n=numero di pazienti nella categoria specifica; OS=studio di origine; LTE=estensione a lungo termine; SDAI=Simplified Disease Activity Index

Le analisi attuali sulla durata e sul mantenimento della risposta hanno incluso il sottogruppo di pazienti che hanno iniziato gli studi di origine su baricitinib, non sono stati sottoposti a terapia di salvataggio negli studi di origine e sono entrati nello studio di estensione a lungo termine ≥96 settimane prima del cut-off dei dati l'1 settembre 2016.

Per le analisi sulla durata e sul mantenimento della risposta, i dati sono stati analizzati mediante il metodo di imputazione non-responder senza considerare lo stato relativo all'uso di terapie di salvataggio nello studio di estensione a lungo termine. Per le analisi sulla riduzione della dose, i dati sono stati analizzati mediante il metodo di imputazione non-responder dopo la terapia di salvataggio nello studio di estensione a lungo termine.

†RA-BEAM = Pazienti con risposta inadeguata (IR) al metotrexato; RA-BUILD = Pazienti csMARD-IR; RA-BEACON = Pazienti bDMARD-IR

†RA-BEAM= Pazienti con risposta inadeguata a metotrexato; RA-BUILD= pazienti con risposta inadeguata a csMARD; RA-BEACON = pazienti con risposta inadeguata a bDMARD

** p≤0,01, *** p≤0,001 vs proseguito BARI 4 mg

INDEX

quanto i tassi di risposta sono stati superiori a 96 settimane dall'ingresso in RA-BEYOND rispetto alla settimana 12 dello studio di origine. La maggior parte dei responder all'ingresso nello studio di estensione a lungo termine ha mantenuto la risposta fino alla settimana 96 (Tab. I). La riduzione della dose di BARI a 2 mg una volta al giorno ha determinato aumenti lievi, statisticamente significativi, dell'attività della malattia fino alla settimana 48, rispetto ai pazienti che hanno proseguito BARI 4 mg (Tab. I). In particolare, entro la settimana 48, la gran parte dei pazienti (in entrambi i gruppi) ha ripristinato (dati non mostrati) o mantenuto lo stato di LDA o remissione.

Conclusione. L'efficacia di BARI, valutata in base alla durata e al mantenimento della risposta, si è mantenuta con la terapia prolungata. Le osservazioni sono coerenti con quelle degli studi completati a sostegno della dose mono-giornaliera di 4 mg quale dose maggiormente efficace di BARI. Ciononostante, la riduzione della dose a 2 mg una volta al giorno può essere una considerazione ragionevole in base agli obiettivi terapeutici e alle risposte del singolo paziente.

Keywords: *Baricitinib, Artrite reumatoide, Terapia prolungata.*

INDEX

STUDIO RETROSPETTIVO, MONOCENTRICO SULL'UTILIZZO SEQUENZIALE DI 2 MOLECOLE DI INFLIXIMAB BIOSIMILARE (CT-P13 E SB2) IN UNA COORTE DI PAZIENTI REAL-LIFE AFFETTI DA ARTRITI CRONICHE E GIÀ IN TRATTAMENTO CON INFLIXIMAB ORIGINATOR: DATI PRELIMINARI RELATIVI ALLO SWITCH MULTIPLO

P101

C. Bazzani[1], A. Scalvini[1], E. Zanetti[1], D. Bettoni[1], A. Tincani[1,2], R. Gorla[1]
[1]ASST Spedali Civili di Brescia; [2]Università degli Studi di Brescia

Scopo dello studio. Valutare retrospettivamente efficacia e sicurezza dell'impiego sequenziale di 2 biosimilari di infliximab (Remsima®/Flixabi®) in pazienti già in trattamento con Remicade® per spondilite anchilosante (SA), artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (APso). L'outcome primario di efficacia è dato dal numero di pazienti per i quali si è verificato un peggioramento clinico dopo lo switch a terapia biosimilare (trattamento sequenziale Remicade® >Remsima® Flixabi®). L'outcome di sicurezza è dato dal numero di eventi avversi seri occorsi nel periodo successivo il primo switch, con particolare riferimento agli eventi acuti correlati all'infusione.
Materiali e Metodi. Nello studio sono inclusi tutti i pazienti affetti da artrite cronica seguiti presso il nostro centro di reumatologia nel periodo 05/2015-05/2018 e sottoposti, secondo progetto aziendale per la promozione dell'impiego dei farmaci biosimilari, a switch sequenziale Remicade® >Remsima® >Flixabi®. I pazienti sono stati trattati secondo normale pratica clinica e hanno ricevuto Remicade® sino a 04/2015, Remsima® da 05/2015 a 10/2017 e Filxabi® da 11/2017 in avanti. Per ogni visita/infusione sono stati registrati tipo/dose/lotto di farmaco, terapia concomitante, attività di malattia (DAS28/ASDAS/DAPSA), indici di funzionalità (HAQ/BASDAI), eventi avversi. L'eventuale peggioramento clinico è stato valutato confrontando l'attività di malattia misurata prima dello switch Remicade®>Remsima® e dopo 3 mesi dallo switch Remsima®>Flixabi® (dati preliminari). L'attività di malattia è stata considerata secondo i criteri riportati in tabella.
Risultati. Sono stati osservati retrospettivamente 50 pazienti, 31 maschi e 19 femmine, affetti da SPA (25), AR (15), APSo (10), con età media di 56±15 anni e durata media di malattia di 14±8 anni. Dei 50 pazienti, 39 ricevevano infliximab in 1ª linea di trattamento, 6 in 2ª e 5 oltre la 2ª. La durata media del trattamento con Remicade® prima del primo switch era di 7±4 anni, la durata media di Remsima® prima del secondo switch di 29±3 mesi. Confrontando l'attività di malattia (DAS28/ASDAS/DAPSA) prima del primo switch Remicade® >Remsima® e 3 mesi dopo lo switch Remsima®>Flixabi® non si sono osservate differenze statisticamente significative in nessuno dei 3 gruppi di pazienti. Lo stato di attività di malattia è riportato in tabella. Un solo paziente (2%) ha sospeso il trattamento dopo 3 mesi di terapia con Flixabi® per modesta reazione cutanea pomfoide in corso d'infusione; nella popolazione in studio non sono stati registrati eventi avversi seri correlabili alla terapia. A 3 mesi dallo switch a Flixabi® non si sono registrate sospensioni del trattamento per perdita di efficacia. Degli 8/50 pazienti che hanno raggiunto un follow up di 6 mesi dallo switch, tutti hanno mantenuto uno stabile controllo di malattia.
Conclusioni. Nella nostra osservazione real-life l'uso sequenziale di 2 biosimilari di infliximab non ha determinato alterazioni significative relativamente alla risposta clinica in pazienti già in terapia con originatore. Anche il profilo di sicurezza non è stato modificato da tale atteggiamento terapeutico.

Keywords: *Artriti croniche, Farmaci biosimilari, Infliximab.*

	Ultima valutazione prima dello switch Remicade®>Remsima®	3 mesi dopo lo switch Remsima®>Flixabi®	p
DAS28 – MEDIA(DS)*	2.3 (0.7)	2.6 (1.0)	>0.05
ASDAS – MEDIA(DS)*	1.3 (0.5)	1.5 (0.7)	>0.05
DAPSA – MEDIA(DS)*	2.5 (3.8)	1.7 (2.4)	>0.05
REMISSIONE/BASSA ATTIVITA' DI MAL.– num pz (%) #	36/50 (72%)	35/50 (70%)	
MODERATA ATTIVITA' DI MAL.– num pz (%) #	11/50 (22%)	10/50 (20%)	
ELEVATA ATTIVITA' DI MAL. – num pz (%) #	3/50 (6%)	5/50 (10%)	

AR: remissione/bassa attività = DAS28≤3,2; moderata attività = 3,2<DAS28≤5,1; elevata attività = DAS28>5,1;
SA: malattia inattiva = ASDAS<1,3; moderata attività = 1,3≤ASDAS<2,1; elevata attività = ASDAS ≥2,1;
APso: remissione/bassa attività = DAPSA≤14; moderata attività = 15<DAPSA≤28; elevata attività = DAPSA>28

INDEX

LE REAZIONI AVVERSE AI FARMACI BIOLOGICI: RISULTATI PRELIMINARI DI UNO STUDIO PROSPETTICO OSSERVAZIONALE

P102

E. Gerratana[1], V. Pizzimenti[2], V. Nucera[1], D. Sangari[1], P.M. Cutroneo[1], E. Spina[2], F. Atzeni[1]
[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Clinica Sperimentale, Messina; [2]Unità di Farmacologia Clinica, A.O.U. Policlinico G. Martino, Messina

Scopo del lavoro. I farmaci biologici hanno modificato la storia naturale dell'artrite reumatoide (RA) e delle spondiloartriti (SpA), ma a tutt'oggi le informazioni sul loro profilo di rischio/beneficio sono incomplete. I dati di sicurezza post-marketing rappresentano un'importante fonte di informazioni sulla tollerabilità e sicurezza dei farmaci biologici nella pratica clinica quotidiana. Scopo del nostro studio è stato valutare la safety dei farmaci biologici più comunemente associati all'insorgenza delle reazioni avverse (ADR,) che vengono osservate nel corso della pratica clinica, mediante l'analisi del tasso di segnalazione.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti attraverso l'inserimento dei dati in un database, appositamente strutturato, le informazioni demografiche, cliniche e quelle relativi all' insorgenza di reazioni avverse da farmaco biologico (Adverse Drug Reaction, ADR) dei pazienti. La frequenza, la gravità, il tipo di ADR sono state calcolate in base al sesso, all'età, al farmaco biologico utilizzato ed alla malattia di base. I criteri di inclusione sono stati i seguenti: pazienti arruolati a partire dall'1 gennaio 2017 al 30 Aprile 2018, età >18 anni, in trattamento con farmaci biologici, affetti da artrite psoriasica (APs), AR, spondilite anchilosante (SA), spondiloartrite non radiografica (nr-SpA).
Risultati. Sono stati arruolati 411 pazienti, 66.4% di sesso femminile, età media 52.2±13.5 anni, 84% (N=345) di età <65 anni, 42.6% affetti da APs, 36.7% da AR, 17.3% da SA e 3.4% da nr-SpA, 25.5% in trattamento con etanercept, 20.0% con adalimumab, 12.2% con etanercept biosimilare e 12.2% con golimumab. Dopo aver stratificato i pazienti in base al tipo di trattamento farmacologico, è stata osservata una differenza statisticamente significativa tra i pazienti in terapia con etanercept biosimilare (p-value= 0.001) e quelli trattati con gli altri farmaci biologici che non avevano sviluppo ADR. Sono stati registrati in totale 63 casi di sospette ADR da biologici (77.8% in soggetti di sesso femminile di età media pari a 56 ±12.6 anni). Solo nel 3.2% (N=2) dei casi le reazioni sono risultate gravi e più specificamente 1 caso di fibrillazione atriale durante terapia con etanercept originator, e uno di riacutizzazione dell'uveite in corso di trattamento con etanercept originator. Nel 36.5% dei casi le ADR si sono risolte completamente. Nel 69.8% dei casi con ADR è stata osservata la mancata efficacia del farmaco che ha portato, nella maggior parte dei casi, allo switch o allo swap del farmaco. Quando siamo andati a valutare la frequenza delle ADRs sul totale dei pazienti in trattamento, il maggior numero è stato osservato in quelli trattati con etanercept (25.4%) ed etanercept biosimilare (23.8%).
Conclusioni. Un intenso monitoraggio post-marketing contribuisce a migliorare le conoscenze sul profilo rischio/beneficio dei farmaci biologici, e ad aumentare la sensibilità degli operatori sanitari a segnalare le reazioni avverse, che si verificano durante la pratica clinica quotidiana.

Keywords: *Eventi avversi, Farmaci biologici, Terapia.*

INDEX

VALIDAZIONE DI UNA VERSIONE ITALIANA DEL QUESTIONARIO A 5 VOCI SULL'ADERENZA PER LA REUMATOLOGIA (I-CQR5)

P103

D. Azzolina[1], L. Friso[2], D. Astorri[2], F. Ometto[2], F. Sartor[2], B. Raffeiner[2], C. Botsios[2], M. Favero[2], J. Done[3], A. Doria[2], D. Gregori[1]
[1]Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari, UniPD, Padova; [2]Dipartimento di Medicina, DIMED Università di Padova; [3]Dipartimento di Psicologia e Scienze dello Sport, Università Hertfordshire, Hatfield, United Kingdom

Scopo del lavoro. Il questionario sull'aderenza a 5 domande per la Reumatologia (CQR5) identifica pazienti ben aderenti (HA) (assumono >80%della terapia correttamente), o poco aderenti (LA) [Hughes et al. BMC, 2013]. L'obiettivo era validare una versione italiana del CQR5 nell'artrite reumatoide (AR).
Metodi. L'adattamento cross-culturale ha seguito linee guida standardizzate (secondo Beaton). Successivamente la versione adattata (I-CQR5) è stata somministrata a pazienti con AR (durata-malattia >1 anno, terapia maggiore o uguale a un DMARD auto-somministrato, in grado di compilare il questionario). Sono state condotte l'analisi di Rasch (Partial Credit model Parametrisation, PCM) per la validazione e il test Martin-Loef per stabilire l'assenza di differenze per genere, età, istruzione, stato sociale e durata-malattia.
Risultati. Dopo il processo di adattamento, I-CQR5 è stato approvato da parte del comitato di esperti. Tra 604 pazienti, 274 sono stati inclusi (268 questionari completi). L'età mediana era 57 anni (48-67), le donne erano 201 (77%), gli HA erano 93 (67%) e LA 179 (35%). Due fattori erano sufficienti per spiegare la variabilità (Chi-quadro =0.46, p=0.5) (Figura). Le soglie identificate con il PCM erano ordinate per i vari item. È stata dimostrata: concordanza tra item con la parametrizzazione (statistiche Infit=0.6-1.4; escluso item n.5); concordanza con PCM di ciascun item (test Chi-quadro, escluso item n.1); unidimensionalità del questionario (test di Martin-Loef, Chi-quadro 65.8, df=53, p=0.11); consistenza interna (Patient Separation Index 0.91) (Figura). L'I-CQR5 era invariante per età (Chi-quadro=40.6, df=28, p=0.059), istruzione (Chi-quadro=49.9, df=42, p=0.187), stato sociale (Chi-quadro=10.5, df=15, p=0.79), durata-malattia (Chi-quadro=13.6, df=36, p=0.220); non per genere (Chi-quadro =25.4, df=14, p=0.031). Conclusioni: I-CQR5 è ben compreso dai pazienti e la realizzazione di validazione, unidimensionalità e consistenza interna sono confermate dall'analisi fattoriale e dalla PCM

Keywords: *Artrite reumatoide, Aderenza, Farmaci biologici.*

Originale	Versione Italiana
Title	
5 Item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology	Questionario sulla Compliance in Reumatologia a 5 domande.
CQR5	I-CQR5
Introduction	
On the next pages you will find a number of statements made by patients with a rheumatic disease. Please indicate for each statement how far you agree, by placing a circle around the number that reflects your opinion best.	Di seguito sono riportate delle affermazioni di pazienti affetti da una malattia reumatica. Indichi quanto è d'accordo con ciascuna affermazione cerchiando il numero che riflette maggiormente la Sua opinione.
Item no. 1	
I take my anti-rheumatic medicines because I then have fewer problems	Prendo i farmaci antireumatici perché in questo modo ho meno disturbi.
Item no. 2	
I definitely don't dare to miss my anti-rheumatic medications	Non mi permetto mai di saltare la somministrazione dei farmaci antireumatici.
Item no. 3	
My medicines are always stored in the same place and that's why I don't forget them	Metto sempre le medicine nello stesso posto per non dimenticare di prenderle.
Item no. 4	
I take my medicines because I have complete confidence in my rheumatologist	Prendo i farmaci prescritti perché ho completa fiducia nel mio reumatologo.
Item no. 5	
What the doctor tells me, I hang on to	Seguo sempre le indicazioni del mio medico.

	Factor analysis		Item-fit statistics						
	Loadings		Chi-square	df	p	Outfit mean square	Infit mean square	Outfit t	Infit t
	Tutti†	Buona aderenza							
Item no. 1	0.721	0.460	224.213	183	0.020	1.219	1.111	1.96	1.05
Item no. 2	0.629	0.522	205.899	183	0.118	1.119	1.132	1.17	1.29
Item no. 3	0.750	0.522	142.900	183	0.987	0.777	0.740	-2.18	-2.65
Item no. 4	0.660	0.675	95.060	183	1.000	0.517	0.523	-4.90	-5.34
Item no. 5	0.534	0.807	131.885	183	0.998	0.7171	0.682	-3.05	-3.45
	Factor 1	Factor 2							
Sum of square loadings	2.210	1.869							
Proportion Variance	0.442	0.374							
Cumulative Variance	0.442	0.816							

INDEX

ADERENZA AL TRATTAMENTO IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI MISURATA CON LA VERSIONE ITALIANA DEL QUESTIONARIO SULL'ADERENZA A 5 DOMANDE PER LA REUMATOLOGIA (I-CQR5)

P104

D. Astorri[1], L. Friso[1], F. Ometto[1], F. Sartor[1], B. Raffeiner[1], C. Botsios[1], D. Azzolina[2], M. Favero[1], D. Gregori[2], J. Done[3], A. Doria[1]
[1]Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova; [2]Unità di Biostatistica, Epidemiologia e Salute Pubblica, Dipartimento di Scienze Cardiache, Toraciche e Vascolari Unipd, Padova; [3]Dipartimento di Scienze Psicologiche e dello Sport, Universita Hertfordshire, Hatfield, United Kingdom

Scopo dello studio. Il questionario sull'aderenza a 5 domande per la Reumatologia (CQR5) [Hughes et al. 2013] permette di identificare i pazienti ben aderenti (HA) alla terapia anti-reumatica (ovvero coloro che assumono >80% delle loro terapie correttamente), o "poco" aderenti (LA). Nell'ambito di questo studio abbiamo preliminarmente validato una versione italiana del questionario (I-CQR5). L'obiettivo era valutare quali fattori sono associati a buona aderenza alla terapia definita secondo l'I-CQR5 in pazienti con AR.

Metodi. Pazienti affetti da AR (durata di malattia >1 anno, in terapia con un DMARD biologico (bDMARDs), in grado di completare il questionario senza aiuto) hanno completato

Analisi Univariata. Variabili demografiche e cliniche in base all'elevata e alla bassa aderenza alla terapia secondo l' I-CQR5.

	totale	Ben aderenti al trattamento	Poco aderenti al trattamento	p
No.	193	79 (40.9)	114 (59.1)	
Pazienti ben aderenti, n (%)	79 (40.9)	-	-	-
Donne (%)	142 (73.4)	52 (65.8)	90 (80.4)	0.024¶
Età, anni, mediana (IQR)	57 (46-65)	54.5 (39.8-28)	57.5 (47-66.3)	0.491
BMI, mediana (IQR)	24 (22-28)	25 (23-28)	24 (21-27.8)	0.545
Fumatori, n (%)	28 (17.6)	12 (21.1)	16 (15.7)	0.394
Attività lavorative, n (%)	81 (47.1)	41 (64.1)	40 (37)	0.001¶
Livello di educazione				0.147
Scuola elementare, n (%)	20 (11)	8 (10.3)	12 (11.5)	
Scuola media, n (%)	65 (35.7)	21 (26.9)	44 (42.3)	
Scuola superiore, n (%)	68 (37.4)	34 (43.6)	34 (32.7)	
Università, n (%)	29 (15.9)	15 (19.2)	14 (13.5)	
Scuola di educazione elementare/media, n (%)	85 (46.7)	29 (37.2)	56 (53.8)	0.026¶
Stato sociale				0.567
Vive con genitori e famiglia, n (%)	13 (8.7)	5 (9.3)	8 (8.3)	
Vive solo, n (%)	16 (10.7)	6 (11.1)	10 (10.4)	
Vive con partner e famiglia, n (%)	113 (75.3)	38 (70.4)	75 (78.1)	
Altro, n (%)	6 (4)	4 (7.4)	2 (2.1)	
Positività fattore reumatoide/anti-citrullina, n (%)	79 (42.2)	27 (34.6)	52 (47.7)	0.074¶
Durata di malattia, anni, mediana (IQR)	15 (9-21)	14 (10-21)	15 (9-21.5)	0.762
Fibromialgia, n (%)	38 (20.8)	12 (15.6)	26 (24.5)	0.141
Terapia con DMARD convenzionale, n (%)	57 (30.5)	19 (24.4)	38 (34.9)	0.124
Methotrexate, n (%)	41 (21.9)	16 (20.5)	25 (22.9)	0.693
Leflunomide, n (%)	12 (6.4)	3 (3.8)	9 (8.3)	0.225
Altri DMARD convenzionali, n (%)	7 (3.7)	0 (0)	7 (6.4)	0.023
Terapia con bDMARD, n (%)	193 (100)	79 (100)	114 (100)	-
Tipo di bDMARD				0.541
Abatacept, n (%)	13 (6.7)	8 (7)	5 (6.3)	
Adalimumab, n (%)	35 (18.1)	19 (16.7)	16 (20.3)	
Anakinra, n (%)	11 (5.7)	7 (6.1)	4 (5.1)	
Certolizumab pegol, n (%)	15 (7.8)	9 (7.9)	6 (7.6)	
Etanercept, n (%)	101 (52.3)	62 (54.4)	39 (49.4)	
Golimumab, n (%)	8 (4.1)	6 (5.3)	2 (2.5)	
Tocilizumab, n (%)	10 (5.2)	3 (2.6)	7 (8.9)	
Terapia con bDMARD somministrata ≤ 1 settimana, n (%)	110 (57)	43 (54.4)	67 (58.8)	0.549
Bassa dose di bDMARD, n (%)	82 (42.7)	29 (49.4)	43 (37.7)	0.091¶
Precedenti fallimenti terapeutici con bDMARD, n (%)	62 (38.5)	29 (38.7)	33 (38.4)	0.969
Durata del trattamento con bDMARD, mesi, mediana (IQR)	88 (45-61.8)	88 (47-130)	86 (41.5-120)	0.992
Terapia di associazione, n (%)	57 (30.5)	19 (24.4)	38 (34.9)	0.124
Durata di terapia >24 mesi, n (%)	149 (83.7)	63 (82.9)	86 (84.3)	0.8
Dosaggio giornaliero medio prednisone, mediana (IQR)	1.5 (0-5)	0 (0-5)	2.5 (0-5)	0.13
FANS, n (%)	111 (66.1)	47 (67.1)	64 (65.3)	0.804
Antidolorifici, n (%)	50 (31.4)	22 (31.9)	28 (31.1)	0.917
Terapia cronica concomitante, n (%)	91 (49.7)	38 (50.7)	53 (49.1)	0.832
DAS28, mediana (IQR)	2.3 (1.8-2.8)	2.3 (1.7-2.8)	2.4 (1.8-3.0)	0.441
Remissione†, n (%)	101 (52.9)	39 (49.4)	62 (55.4)	0.414
Bassa attività di malattia¥, n (%)	174 (91.1)	73 (92.4)	101 (90.2)	0.595
VAS-paziente, mediana (IQR)	38 (20-66)	30 (10-50)	45 (28-69)	0.03¶
VAS medico, mediana (IQR)	10 (5-15)	10 (0-15)	10 (5-20)	0.988
HAQ, mediana (IQR)	0.6 (0.1-1.1)	0.5 (0-1.1)	0.8 (0.3-1.1)	0.14
Riacutizzazione di malattia, mediana (IQR)	11 (26.2)	5 (33.3)	6 (22.2)	0.433
N° di valutazioni all'anno, mediana (IQR)	4 (3-4)	4 (3-4)	4 (3-4)	0.98
Distanzada! centro prescrittore, km, mediana (IQR)	32 (18-50)	30 (20-50)	35 (18-50)	0.948

†Definite come DAS28<2.6; ¥definita come DAS28<3.2; ‡variabli incluse nell'analisi multivariata in pazienti trattati con solo dmard convenzionali , con p <0.1; ¶ variabli incluse nell'analisi in pazienti trattati con bDMARDs con p <0.10.
bDMARD DMARD biologici, *IQR* intervallo interquartile, *BMI* indice di massa corporea, *ACPA* anticorpi anticitrullinati ciclici,, *FR fattore reumatoide*, *PDN* prednisone, *NSAIDs* farmaci antinfiammatori non steroidei, *HAQ* questionario di valutazione della salute, *DAS28* punteggio di attività di malattia in 28 articolazioni, *VAS* scala analogica visiva.

Analisi di regressione multivariata. Fattori associati a buona aderenza alla terapia anti-reumatica misurati con il questionario I-CQR5.

	OR (95% C.I.)	p
Sesso maschile	2.05 (0.9-4.66)	0.086
Attività lavorativa	2.89 (1.3-6.44)	0.009
VAS-paziente (incrementi di 10 unità)	0.95 (0.83-1.09)	0.453
Costante modello		0.035

OR odds ratio, *C.I.* intervallo di confidenza, *VAS* scala visiva analogica.

INDEX

il questionario I-CQR5 in un'occasione. Gli I-CQR5 erano anonimi e i dati clinici sono stati recuperati in forma anonima dal database locale. Per valutare i fattori associati a buona aderenza, abbiamo incluso caratteristiche demografiche e sociali, informazioni cliniche e sulla terapia. I fattori che hanno raggiunto una p<0.10 nell'analisi univariata sono stati inclusi nell'analisi di regressione multivariata.

Risultati. Tra 604 pazienti affetti da AR, 193 sono stati inclusi nello studio. L'età media dei pazienti era 57 anni (46-65), 142 (73,4%) erano donne, la durata di malattia era 15 anni (9-21); 82 (42,7%) pazienti erano in trattamento con bassa dose di bDMARD; 174 (91.1%) erano in bassa attività di malattia o in remissione (Figura).

40.9% (79/193) dei pazienti sono risultati essere HA. Il 100% (193/193) era in terapia con un bDMARDs e il 22.4% (57/193) era in combinazione con un DMARDs convenzionale. Il sesso femminile, l'assenza di un impiego lavorativo, il basso livello di educazione, la positività del fattore reumatoide e/o anti-citrullina, bassa dose bDMARD, l'elevata VAS-attività di malattia del paziente, erano significativamente più frequenti nei LA rispetto agli HA (Figura). Nell'analisi multivariata, l'attività lavorativa è risultata indipendentemente associata a buona aderenza: OR 2.89 (1.3-6.44), p=0.009 rispettivamente (Figura).

Conclusioni. Solo un terzo dei pazienti affetti da AR in terapia con farmaco biologico è ben aderente alla terapia misurata con il questionario I-CQR5. L'attività lavorativa è il principale determinate dell'aderenza alla terapia, aumentando di quasi 3 volte la probabilità di essere molto aderente.

Keywords: *Artrite reumatoide, Aderenza, Farmaci biologici.*

INDEX

RUOLO PREDITTIVO DELLA SINOVITE E TENOSINOVITE ECOGRAFICA SUL FLARE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA, SOTTOPOSTI A RIDUZIONE DEL IL TRATTAMENTO

P105

A. Adinolfi[1], G. Carrara[2], F. Rumi[2], G. Cagnotto[3], F. Luccioli[4], C. Mastaglio[5], G. Mirabelli[4], D. Rossi[6], S. Rossi[7], E. Bellis[8], A. Iagnocco[9], C.A. Scirè[10], G. Sakellariou[7]

[1]Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [2]Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia, Milano; [3]Lund University, Skane University Hospital, Department of Clinical Sciences, Rheumatology, Lund, Sweden; [4]Unità di Reumatologia, A.O.S. Maria della Misericordia, Perugia; [5]Unità di Reumatologia, Ospedale Moriggia-Pelascini, Gravedona,; [6]SS. Immunoreumatologia, Ospedale G. Bosco, Torino; [7]Cattedra e Divisione di Reumatologia, Università degli Studi di Pavia, Fondazione IRCCS Policlinici San Matteo, Pavia; [8]Unità di Reumatologia, Ospedale Mauriziano, Torino; [9]Dipartimento di Scienze Cliniche e Biologiche, Università di Torino; [10]Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara

Scopo dello studio. Valutare in pazienti con AR in remissione clinica se la presenza di sinovite (S)/tenosinovite (T) ecografica predice il flare di malattia nei pazienti sottoposti a tapering del trattamento, considerato globalmente e differenziato per categoria di farmaco.

Metodi. Sono stati inclusi i pazienti dello studio STARTER del gruppo di studio per l'ecografia della SIR, comprendente pazienti con AR in remissione clinica. Tutti i soggetti sono stati sottoposti al basale a valutazione clinica ed ecografia di mani e polsi (su 11 articolazioni e tutti i tendini estensori/flessori), per l'individuazione di S o T, valutate sia in scala di grigi (GS) che con il Power Doppler (PD). La valutazione clinica è stata ripetuta a 6 e12 mesi. L'*outcome* era il flare nei 12 mesi di follow up, definito come incremento del DAS28 rispetto al basale maggiore/uguale a 1.2 o a 0.6 se il DAS28 finale era maggiore/uguale a 3.2. Il valore predittivo delle variabili ecografiche e cliniche è stato valutato attraverso modelli di regressione logistica, esprimendo i risultati come Odds Ratio (OR) e intervalli di confidenza del 95% (CI), con analisi crude ed aggiustate per confondenti pre-specificati.

Le analisi sono state eseguite nei pazienti sottoposti o meno a riduzione o sospensione di steroidi, DMARDs e farmaci biologici a 6 mesi. Le analisi sono state ripetute nella popolazione totale dei pazienti riduttori e differenziando per singolo farmaco ridotto e/o sospeso.

Risultati. La coorte STARTER era costituita da 361 pz, di cui 113 hanno ridotto la terapia a 6 mesi [72% F, età media (sd) 55.80 anni (13.49), durata media di malattia 9.04 anni (7.52)]. 248/361 erano in terapia stabile nello stesso periodo [73% F, età media 56.43 anni (13.31), durata media di malattia 10.04 anni (8.15)]. 25/113 (gruppo riduttore) e 73/248 (terapia stabile) hanno presentato un flare entro 12 mesi. Considerando le variabili ecografiche singolarmente, non si evidenzia un loro valore predittivo sul flare nel gruppo sottoposto a tapering. Valutando T+S nel gruppo riduttore, sia la presenza di PD-S+PD-T sia GS-S+GS-T si associa ad un rischio significativamente più elevato di flare, con un OR (95% CI) rispettivamente pari a 4.81 (1.1-21.08) e 12.7 (1.29-124.58). Questi risultati non si confermano nel gruppo non riduttore. A causa della limitata numerosità campionaria, i modelli aggiustati non sono invece stati replicabili nei sottogruppi di riduzione del trattamento in base alla categoria dei farmaci.

Conclusioni. Nei pazienti sottoposti a tapering la persistenza di alterazioni ecografiche rappresenta un fattore di rischio per flare di malattia. L'ecografia potrebbe agevolare la selezione dei pazienti con il minor rischio di riattivazione di malattia alla riduzione del trattamento. Saranno necessari ulteriori studi con maggiore numerosità campionaria per esplorare l'effetto della riduzione di categorie specifiche di farmaci.

Keywords: *Artrite reumatoide, Remissione, Ecografia.*

INDEX

MODALITÀ DI PRESCRIZIONE E PERSISTENZA IN TERAPIA CON TOCILIZUMAB NELLA PRATICA CLINICA: STUDIO RETROSPETTIVO SU UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE

P106

M.C. Miceli[1], G. Spataro[1], S. La Carrubba[2], G. Provenzano[1]
[1]U.O. Reumatologia A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo; [2]U.O. Medicina Interna A.O. Ospedali Riuniti Villa Sofia-Cervello, Palermo

Scopo del lavoro. Individuare le caratteristiche cliniche dei pazienti (pz) in cui viene intrapreso il trattamento con Tocilizumab (TCZ), la persistenza in terapia ed i fattori responsabili di un'eventuale sospensione.
Materiali e Metodi. È stata condotta un'analisi retrospettiva delle cartelle cliniche dei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) afferenti ad un centro di riferimento di terzo livello, che hanno iniziato la terapia con TCZ tra gennaio 2010 e giugno 2017. Per l'analisi delle variabili continue è stato utilizzato il test T di Student.
Risultati. La coorte ha incluso 76 pz, 89% donne, con un'età media di 55,8 anni (±16,6) ed un BMI medio di 24,6 (±5,1). La maggior parte dei pz presentava un'artrite long standing con una durata media di malattia di 12 anni (±8); il 65,8% dei pz risultava positivo per il fattore reumatoide (FR) e/o gli anticorpi anti-CCP.
Il 68,4% dei pazienti era ancora in terapia alla conclusione del periodo di osservazione, con una durata media del trattamento di 38 mesi (±29,3). TCZ è stato prescritto in prima linea nel 27,6% dei pazienti ed in seconda linea (dopo il fallimento di farmaci anti-TNF) nel 23,7%. Nel gruppo che ha assunto TCZ in prima linea è stata osservata una maggiore durata media del trattamento rispetto agli altri pazienti (42,5±34 mesi vs 25±23; p=0,012). TCZ è stato prescritto in monoterapia nel 55,3% dei casi ed in associazione ad un sDMARD nel 44,7% dei casi (nel 47% methotrexate, 33% leflunomide, 11% sulfasalazina, 9% idrossiclorochina). Non è stata rilevata una differenza significativa nella durata media del trattamento tra il gruppo in monoterapia e quello di combinazione (32±29 mesi versus 27±26; p=0,42).
Durante il periodo di osservazione, nel 17,1% è stata modificata la via di somministrazione, passando dalla via endovenosa a quella sottocutanea nel 11,7% e viceversa nel 5,3%. Alla conclusione del periodo di osservazione TCZ veniva somministrato per via sottocutanea nel 55,3% dei pazienti. Il 31,5% dei pazienti ha sospeso TCZ durante il periodo dello studio e per i seguenti motivi: inefficacia primaria (25%), inefficacia secondaria (46%), eventi avversi minori (29,2%), tra questi ultimi sono stati registrati un caso di infezioni ricorrenti ed un caso di leucopenia persistente. Non sono stati registrati eventi avversi maggiori.
Conclusioni. L'analisi di dati real-life mostra la frequente prescrizione di TCZ in monoterapia, un'elevata persistenza in terapia, soprattutto nei pazienti trattati in prima linea e conferma il buon profilo di sicurezza.

Keywords: *Artrite reumatoide, Tocilizumab, Persistenza.*

INDEX

REGRESSIONE DELLE ALTERAZIONI MICROVASCOLARI NELLE ARTERIOLE RETINICHE IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON ABATACEPT

P107

F. Regola[1], S. Piantoni[1], S. Caletti[2], C. De Ciuceis[2], M.A. Coschignano[2], C. Rossini[2], C. Agabiti Rosei[2], C. Nalli[1], R. Kumar[1], D. Rizzoni[2, 3], A. Tincani[1], P. Airò[1]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia;
[2]Clinica Medica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia, ASST Spedali Civili, Brescia;
[3]Istituto Clinico Città di Brescia, Divisione di Medicina, Brescia

Scopo dello Studio. È stato dimostrato che nella patogenesi dell'ipertensione e nello sviluppo del rimodellamento microvascolare l'immunità specifica ha un ruolo fondamentale: in particolare recenti studi evidenziano il ruolo dei linfociti Th1 e Th17, i cui livelli sono incrementati nei soggetti ipertesi.
Abatacept è una proteina di fusione composta dalla regione Fc dell'immunoglobulina IgG1 e dal dominio extracellulare di CTLA-4, ligando delle molecole CD80 e CD86: agendo come inibitore della co-stimolazione linfocitaria, previene l'attivazione dei linfociti T. È stato dimostrato che nei pazienti con artrite reumatoide (AR) trattati con abatacept si ha una riduzione dei livelli di linfociti Th1 e Th17 circolanti.
Lo scopo di questo studio è la valutazione in maniera non invasiva delle caratteristiche morfologiche delle arteriole retiniche in pazienti con AR prima e dopo trattamento con abatacept e la correlazione di queste variazioni con la risposta clinica e laboratoristica della malattia articolare alla terapia con abatacept.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 5 pazienti con AR e senza ipertensione, diabete mellito o pregressi eventi cardiovascolari (F/M: 3/2; età media: 65 anni; durata media di malattia: 5 anni; prednisone: 5,64 mg/die, MTX: 12 mg/settimana). Il rapporto parete lume (WLR) delle arteriole retiniche è stato misurato tramite ottica adattiva (RTX-1, Imagine Eyes, Orsay, France), ottenendo anche una stima del diametro interno ed esterno e dell'area della sezione trasversa della parete. Il grado di attività di malattia dell'artrite reumatoide è stato valutato usando una scala clinico-laboratoristica (DAS28), un questionario di autovalutazione del paziente (HAQ) e una scala di valutazione dell'attività generale di malattia da 0 a 10 da parte del medico (PGA). Lo studio morfologico delle arteriole retiniche e la valutazione dell'attività di malattia sono stati eseguiti prima dell'inizio della terapia e dopo 6 e 12 mesi di trattamento. I dati sono espressi come valore medio e deviazione standard.
Risultati. Dopo 12 mesi di terapia con abatacept in tutti e 5 i pazienti si è osservata una riduzione dell'attività di malattia con riduzione di DAS28 (da 4.9±0.8 a 2.6±0.7, $p<0.01$), HAQ (da 0.8±1.1 a 0.2±0.4, p=ns) e PGA (da 4.6±0.8 a 1±0.4, $p<0.01$). Contemporaneamente si è osservata una riduzione del WLR (da 0.31±0.03 a 0.26±0.03, $p<0.05$), dello spessore della parete (da 14.6±1.55 a 12.8±1.84 μm, $p<0.05$) e dell'area della sezione trasversa della parete (da 5073±959 a 4631±1107 μm^2, $p<0.05$).
Non sono state evidenziate correlazioni significative fra la variazione del grado di attività di malattia e la modifica delle alterazioni microvascolari.
Conclusioni. La riduzione del WLR, dello spessore della parete e dell'area della sezione trasversa della parete suggeriscono la possibilità di indurre una regressione delle alterazioni microvascolari attraverso la modulazione del sistema immunitario in pazienti affetti da AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Abatacept, Linfociti T.*

INDEX

CORRELAZIONI TRA LA COMPOSIZIONE DEL GRASSO CORPOREO VALUTATA CON LA BIOIMPEDENZIOMETRIA, LE ADIPOCHINE SIERICHE E L'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE

P108

M. Giannotta, V. Venerito, G. Lopalco, F. Cacciapaglia, C. Scioscia, G. Righetti, F. Montini, D. Natuzzi, R. Bizzoca, N. Lacarpia, R. Fanizzi, M. Barone, G. Lapadula, M.G. Anelli, F. Iannone
U.O. Reumatologia, Dipartimento Emergenze e Trapianti d'Organo, Università di Bari

Scopo dello Studio. Lo stato infiammatorio di alto grado nei pazienti con Artrite Reumatoide (AR) determina una composizione corporea squilibrata, con aumento della massa grassa e riduzione della massa magra, peso corporeo stabile o aumentato e variazione minima o nulla dell'indice di massa corporea (BMI). Tale condizione, nota come cachessia reumatoide, si è dimostrato essere reversibile una volta arrestato il processo infiammatorio. Il BMI è utilizzato come misurazione indiretta del grasso viscerale, anche se indistinguibile dal tessuto adiposo sottocutaneo. Un metodo alternativo per la valutazione della composizione dei grassi e dello stato nutrizionale, è la bioimpedenziometria (BIA). Lo scopo dello studio è stato analizzare la composizione del grasso corporeo in pazienti con AR utilizzando BIA, analizzando le relazioni tra essa e gli indici antropometrici, i livelli sierici di adipochine e l'attività di malattia.
Materiali e Metodi. La composizione corporea di 87 pazienti (72 donne, 82.76%) affetti da AR secondo i criteri classificativi ACR/EULAR 2010, di età media 52.42±13.29 anni, con durata media di malattia di 10.71±8.58 anni, trattati con DMARDs convenzionali (cs) o DMARDs biologici (b) è stata valutata durante la loro visita ambulatoriale. Sono stati raccolti dati riguardanti le caratteristiche demografiche, le manifestazioni cliniche, gli indici di attività di malattia (DAS28 VES,), e l'Health Assessment Questionnaire (HAQ). I pazienti sono stati sottoposti a misurazioni antropometriche (BMI) e BIA per la valutazione della massa magra (FFM), della massa grassa (FM) e degli indici derivati (indice della massa magra (FFMI) e indice della massa grassa (FMI)). Per ogni paziente sono stati determinati i livelli sierici di adipochine (leptina, adiponectina, visfatina e resistina). È stata eseguita l'analisi statistica e la regressione lineare e logistica.
Risultati. Il DAS28-VES correla con l'FMI (p 0.02; r 0.22) e il BMI (p 0.03 r 0.22) e nei pazienti in cui non è stata raggiunta la remissione DAS28-VES, quest'ultimo correla con l'FMI ma non con il BMI (p 0.007 r 0.37). L'FMI correla con l'HAQ (p 0.01 r0.31). Livelli sierici più elevati di leptina sembrano essere predittivi di un più alto FMI e BMI (p<0.0001 per entrambi, rispettivamente r 0.68 e r 0.57) e di un più alto DAS28 (p 0.02, R 0.24). L'FFMI correla inversamente con i livelli sierici di adiponectina (p 0.0003 r-0.40). I pazienti sia maschi che femmine classificati come sottopeso per il BMI risultano avere in media un FFMI normale, presentando inoltre un DAS28-VES indicativo di remissione.
Conclusioni. La composizione del grasso corporeo valutata con la BIA e i livelli di leptina sono predittivi dell'attività di malattia. Lo stato nutrizionale dei pazienti in remissione DAS28-VES può essere valutato analizzando sia la BIA che il BMI, per escludere la cachessia reumatoide sulla base del FMI e del FFMI.

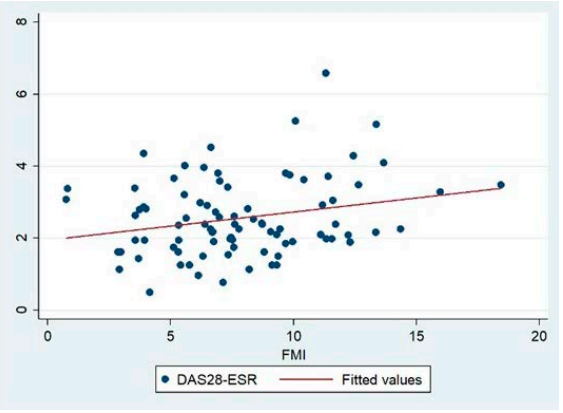


Figura 1 - Relazione lineare tra DAS28-VES e FMI.

Keywords: *Artrite reumatoide, Adipochine, Bioimpedenziometria.*

INDEX

ANTI-DFS70, VITAMINA D E ATTIVITÀ DI MALATTIA NELL'ARTRITE REUMATOIDE: DATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO

P109

C. Esposito[1], T. Carbone[1,2], O. Mercuro[2], V. Picerno[1], A.A. Padula[1], V. Pafundi[2], S. D'Angelo[1,3]
[1]IReL, Istituto Reumatologico Lucano, Ospedale San Carlo, Potenza; [2]Laboratorio di Immunopatologia, Ospedale San Carlo, Potenza; [3]Fondazione Basilicata Ricerca Biomedica (BRB), Potenza

Scopo del lavoro. La produzione di autoanticorpi rappresenta una tappa patogenetica fondamentale dell'Artrite Reumatoide (AR). Gli anti-dense fine speckled (DFS70) sono autoanticorpi noti in letteratura per il ruolo potenzialmente protettivo nello sviluppo di malattie reumatologiche autoimmuni. La Vitamina D (VitD), di cui è nota l'azione immunomodulante, è presente a livelli generalmente ridotti nei pazienti (pz) con AR e dati contrastanti sono riportati in letteratura sulla sua associazione all'attività di malattia. Scopo di questo lavoro è valutare la prevalenza degli anti-DFS70 in pz con AR, valutandone le correlazioni con i livelli di VitD e l'attività di malattia.
Materiali e Metodi. Sono stati reclutati in maniera consecutiva 38 pz affetti da AR (F=34, M=4, età media =56.6±10.6 anni, durata di malattia =220.3±124.2 mesi), classificati secondo i criteri ACR 2010. Dati demografici, clinici e di laboratorio sono sati raccolti di tutti i pz, ai quali è stato praticato prelievo ematico. I livelli di VitD sono stati dosati tramite Chemiluminescenza; gli anti-DFS70 sono stati ricercati mediante Immunofluorescenza indiretta e confermati con Immunoblotting. L'attività di malattia è stata valutata tramite lo SDAI.
Risultati. Il profilo autoanticorpale della popolazione in studio mostrava la positività per fattore reumatoide (FR) o antipeptidi ciclici citrullinati (ACPA) in 31/38 pz (81.6%), con doppia positività FR/ACPA in 21/38 pz (55.3%). La prevalenza degli anti-DFS70 risultava del 7.9% (3/38). Dei 3 pz anti-DFS70 positivi, 2 erano positivi per FR/ACPA; nessuno presentava positività degli ENA; in 2 casi su 3, dall'analisi retrospettiva, si evinceva una positivizzazione degli ANA in corso di terapia con farmaci biologici (anti-TNFalfa).
Il 18.4% dei pz (7/38) presentava una malattia in remissione, il 44.7% (17/38) un'attività di malattia lieve, il 31.6% (12/38) moderata ed il 5.3% (2/38) severa. I livelli di VitD, dosati in corso di terapia suppletiva orale in 34/38 pz (89.5%), risultavano nel range di normalità in 23/38 pz (60.5%; 40.4±8.2 ng/ml), mentre 4/38 (10.5%) e 11/38 (29%) pz presentavano livelli insufficienti (23.6±3.4 ng/ml) e carenti (14.1±5.1 ng/ml) rispettivamente. Nessuna correlazione emergeva tra i livelli di VitD e l'attività di malattia (p=0.20). I 3 pz anti-DFS70 positivi presentavano valori di VitD pari rispettivamente a 40.9 ng/ml, 40.5 ng/ml, 16.9 ng/ml e un'attività di malattia lieve. Non vi era una differenza statisticamente significativa tra i gruppi anti-DFS70 positivo e negativo relativamente all'attività di malattia (p=0.39) ed al livello di VitD (p=0.47).
Conclusioni. Gli anti-DFS70 nella nostra casistica di pz con AR hanno una prevalenza più elevata rispetto ai dati presenti in letteratura. La positivizzazione degli ANA in corso di terapia con anti-TNFalfa può far supporre un ruolo di questi farmaci nello sviluppo di tali autoanticorpi. Non esiste correlazione significativa tra la positività degli anti-DFS70 sia con l'attività di malattia che con i livelli di VitD.

Keywords: *anti-DFS70, Vitamina D, AR.*

INDEX

SIGNIFICATO CLINICO DEGLI INDICI DERIVATI DALLE CELLULE FIGURATE DEL SANGUE PERIFERICO COME MARCATORI DIAGNOSTICI DELL'ARTRITE REUMATOIDE: STUDIO CASO-CONTROLLO

P110

F. Castagna[1], P. Paliogiannis[2], A. Zinellu[2], G. Buscetta[1], E. Colombo[1], M.A. Fenu[1], G.L. Erre[1], C. Carru[2], G. Passiu[1]
[1]U.O.C. Reumatologica, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Sassari;
[2]Dipartimento di Scienze Biomediche, Università degli Studi di Sassari

Scopo del lavoro. I criteri di classificazione ACR/EULAR 2010 mostrano una specificità bassa/moderata per la diagnosi di artrite reumatoide (AR); Per questo motivo vi è una continua necessità di identificare biomarcatori facilmente misurabili che possano consentire una diagnosi precoce e accurata di malattia. Recentemente diversi studi hanno suggerito la potenziale utilità di indici derivati dalle cellule figurate del sangue periferico [rapporto neutrofili/linfociti (NLR), rapporto neutrofili/linfociti derivato (dNLR), rapporto monociti/linfociti (MLR), rapporto piastrine/linfociti (PLR), indice di reazione infiammatoria sistemica (neutrofili x monociti/linfociti, SIRI), aggregate inflammatory reaction index (neutrofili x monociti x piastrine/linfociti, AISI)] come biomarcatori diagnostici di numerose patologie infiammatorie e neoplastiche. L'obiettivo dello studio è valutare la performance diagnostica, espressa come AUC, di NLR, dNLR, MLR, PLR, SIRI, AISI e PVR nei pazienti con AR.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati nello studio 200 pazienti affetti da AR, classificata secondo i criteri ACR/EULAR 2010 (età 55.5 anni, F 62%, DAS 28 3.53±1.13) e 100 controlli sani incrociati per età e sesso. Il t-test è stato impiegato per il confronto delle medie tra i due gruppi. Il test di Spearman è stato impiegato per la valutazione delle correlazioni bivariate. Un valore di $p<0.05$ è stato considerato statisticamente significativo.
Risultati. I valori di NLR, dNLR, MLR, PLR, SIRI, AISI e PVR sono risultati significativamente più elevati nei pazienti con AR rispetto ai controlli ($p<0.01$ per tutte le osservazioni; Tab.1). MLR, SIRI e AISI hanno dimostrato una buona performance diagnostica con AUC superiori a 0.7 (0.77, 0.74 e 0.75 rispettivamente; Tab. I). Inoltre SIRI e AISI sono risultati essere correlati in maniera significativa, seppure con un valore di correlazione moderato, con l'attività di malattia e i valori di flogosi sistemica (Tab. II).
Conclusioni. Gli indici derivati dalle cellule figurate del sangue periferico hanno globalmente dimostrato una buona associazione con l'AR. Tra gli indici studiati, SIRI e AISI sono caratterizzati da una buona performance diagnostica e sono associati con l'attività di malattia e lo stato infiammatorio sistemici. Sono necessari ulteriori studi per accertare il potenziale uso clinico di questi biomarcatori relativamente semplice e poco costosi nella diagnosi di AR.

Keywords: *Artrite reumatoide, Biomarkers, Emocromo.*

Tabella I - Indici ematologici nei pazienti e nei controlli.

Indice	AR, n=200	Controlli, n=100	*p*	AUC
NLR	2.42 ± 1.24	1.74 ± 0.6	<0.001	0.67
PLR	1.48 ± 0.69	1.13 ± 0.32	<0.001	0.66
dNLR	1.67 ± 0.9	1.44 ± 0.5	<0.01	0.55
MLR	0.28 ± 0.13	0.18 ± 0.06	<0.001	0.77
SIRI	1.28 ± 1.04	0.67 ± 0.39	<0.001	0.74
AISI	3.43 ± 3.31	1.50 ± 0.9	<0.001	0.75

Tabella II - Matrice di correlazione bivariata.

	NLR	PLR	dNLR	MLR	SIRI	AISI	DAS-28	VES	PcR
NLR		0.48**	0.95**	0.56**	0.77**	0.69**	0.08	0.09	0.31**
PLR	0.48**		0.40**	0.45**	0.22**	0.35**	0.04	0	0.04
dNLR	0.95**	0.40**		0.38**	0.66**	0.60**	0.07	0.1	0.32**
MLR	0.56**	0.45**	0.38**		0.75**	0.67**	0.03	-0.03	0.06
SIRI	0.77**	0.22**	0.66**	0.75**		0.93**	0.20**	0.16*	0.31**
AISI	0.69**	0.35**	0.60**	0.67**	0.93**		0.26**	0.23**	0.30**
DAS-28 ESR	0.08	0.04	0.07	0.03	0.20**	0.26**		0.71**	0.46**
VES	0.09	0	0.12	-0.03	0.16*	0.23**	0.71**		0.45**
PcR	0.31**	0.04	0.32**	0.06	0.31**	0.30**	0.46**	0.45**	

*$p<0.05$; ** $p<0.01$

INDEX

22 novembre 2018

P111 - P127 SESSIONE POSTER 7

ARTRITI DA MICROCRISTALLI E MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori:
N. Malavolta (Bologna)*, C.A. Scirè* (Milano)

INDEX

UTILITÀ DELLA TC DUAL ENERGY (DECT) NELLO STUDIO DELL'APPARATO MUSCOLO-SCHELETRICO: CARATTERIZZAZIONE E QUANTIFICAZIONE DEI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO, DELL'EDEMA OSSEO INTRASPONGIOSO NELL'ARTRITE REUMATOIDE E NELLE SOSPETTE FRATTURE

P111

M. Carotti[1], F. Salaffi[2], S. Farah[3], A. Giovagnoni[1]

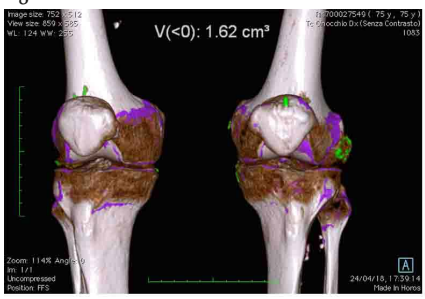
[1]Radiologia Generale e Pediatrica, Dipartimento di Scienze Radiologiche, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [2]Clinica Reumatologica Jesi, Università Politecnica delle Marche, Ancona; [3]DII Dipartimento Ingegneria dell'Informazione, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo. La TC Dual Energy (DECT) è una tecnica innovativa nello studio dell'apparato muscolo-scheletrico. Grazie alle sue proprietà fisiche di decomposizione e caratterizzazione dei costituenti tessutali, consente la separazione del calcio dall'acido urico e la loro rappresentazione secondo una codifica di colore, verde per l'acido urico. Un software dedicato permette l'automatica quantificazione del volume di deposito di urato monosodico. La tecnica "virtual non-calcium-subtraction" permette, inoltre, la caratterizzazione della componente midollare e quindi la presenza dell'edema intraspongioso. Una ulteriore applicazione è rappresentata dalla conferma di fratture, non apprezzabili con altre tecniche. Scopi dello studio sono stati quelli di identificare e quantificare i depositi di acido urico in sede articolare ed extra-articolare, nei pazienti con gotta ed in quelli con iperuricemia asintomatica, di identificare l'edema osseo in corso di artrite reumatoide (AR), e di confermare la presenza di fratture.

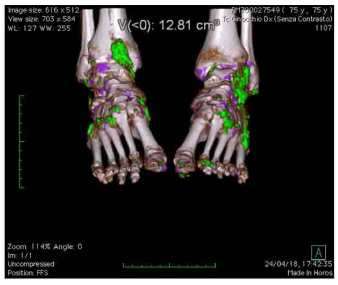
Metodi. Sono stati studiati 20 pazienti con gotta tofacea cronica e 10 soggetti con iperuricemia asintomatica, 4 pazienti con artrite reumatoide, 1 con condrocalcinosi e 2 con sospetta frattura, utilizzando la DECT di III generazione (Somatom Force, Siemens Healthineers). Tale indagine è stata affiancata dalla valutazione dei parametri clinico-laboratoristici, dall'analisi del liquido sinoviale, nei pazienti gottosi, dalla sequenza STIR in RM per la valutazione dell'edema intraspongioso nei pazienti con AR e nei soggetti con sospetta frattura.

Risultati. La DECT ha consentito di documentare la presenza ed il volume dei depositi di cristalli di acido urico sia in pa-

Figura 1



1 A



1B

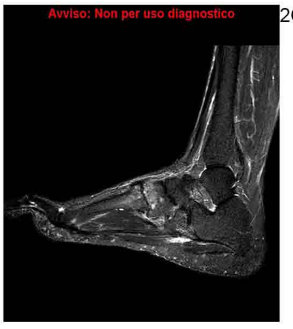


2A

Figura 2



2B

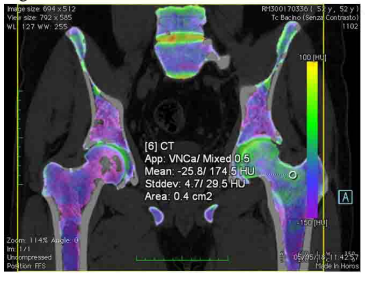


2C

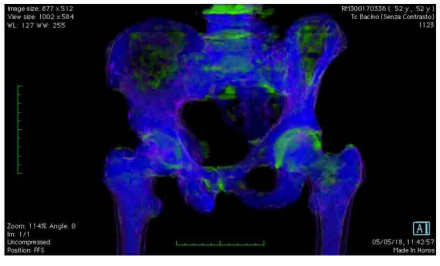


3A

Figura 3



3B



3C



3D

INDEX

zienti con gotta che nei soggetti con ipeuricemia asintomatica (Fig. 1). Nessun deposito di color verde è stato evidenziato nella condrocalcinosi, in relazione alla deposizione dei cristalli di pirofosfato diidrato di calcio. Nei pazienti con AR è stata evidenziata una esatta corrispondenza fra l'edema osseo apprezzabile alla DECT e alla RM (Fig. 2). Nei soggetti con sospetta frattura sono stati evidenziati alti valori di attenuazione espressi dal calore verde in relazione all'edema, in corrispondenza della sede di irregolarità corticale o della spongiosa, alle immagini in scala di grigi, e dell'edema alla RM, consentendo di confermare la presenza di frattura (Fig. 3).

Conclusioni. La DECT rappresenta una tecnica non invasiva, sensibile per l'identificazione e quantificazione dei cristalli di urato monosodico. Consente la differenziazione dell'artropatia gottosa rispetto ad altre artriti da microcristalli, come la condrocalcinosi. La corretta quantificazione del volume dei cristalli di urato monosodico appare di particolare utilità nella valutazione della risposta al trattamento e nella strategia treat-to-target. Nell'AR la buona correlazione dimostrata con la sequenza STIR, rende tale tecnica utile nella evidenziazione, sia della componente infiammatoria, che di quella strutturale, come le erosioni. La buona visualizzazione della corticale ossea e dell'edema intraspongioso rende la DECT una tecnica rivoluzionaria anche nello studio della patologia traumatica.

Keywords: *Gotta, TC dual energy, Edema osseo.*

INDEX

IMPLEMENTAZIONE DI UN FRACTURE LIAISON SERVICE PER IL MANAGEMENT DELLA FRAGILITA' SCHELETRICA NELLA ASL3 GENOVESE: IL PROGETTO LICOS

P112

L. Bottaro[1], P. Cavagnaro[2], A. Giusti[3], F. Pleitavino[4], M. Pizzonia[5], C. Giusto[3], B. Cossu[4], P. Odetti[5], F. Santolini[6], R. Bruno[4], G. Girasole[3], G. Bianchi[3]

[1]Direzione Generale, ASL3 Genovese, Genova; [2]Direzione Sanitaria, ASL3 Genovese, Genova; [3]S.C. Reumatologia, ASL3 Genovese, Genova; [4]S.C. Ortopedia e Traumatologia, ASL3 Genovese, Genova; [5]U.O. Clinica Geriatrica, Policlinico San Martino, Genova; [6]U.O. Ortopedia E Traumatologia, Policlinico San Martino, Genova

Scopo del lavoro. I Fracture Liaison Service (FLS) rappresentano il modello di riferimento per il management del paziente adulto/anziano dopo una frattura da fragilità. Nel Gennaio 2018 è stato implementato un FLS dedicato ai pazienti fratturati di femore in tre Ortopedie e Traumatologie dell'Area Metropolitana Genovese. Scopo del lavoro è analizzare i dati preliminari del progetto (caratteristiche della popolazione), e in particolare valutarne fattibilità e penetrazione.

Materiali e Metodi. Tutti i pazienti di età superiore ai 45 anni, viventi in Regione Liguria, consecutivamente ricoverati per frattura femorale da fragilità in una delle tre Ortopedie e Traumatologie a partire dal 15 Gennaio 2018, sono stati presi in carico dal FLS. I pazienti con frattura patologica, trauma ad alta energia, malattia terminale o che rifiutavano la presa in carico sono stati esclusi. Nel corso del ricovero ospedaliero, i pazienti sono stati sottoposti a: valutazione clinica e funzionale multidimensionale (incl. terapie farmacologiche), valutazione sierologica osteo-metabolica, esame densitometrico, e valutazione dei fattori di rischio clinici per frattura. La terapia farmacologica per la prevenzione secondaria delle fratture, a discrezione dello Specialista, era avviata nel corso del ricovero (ovvero alla dimissione) o alla prima visita di follow-up (un mese).

Risultati. Nei primi tre mesi del progetto, sono stati ricoverati 229 pazienti con frattura di femore, di questi, 204 pazienti sono stati presi in carico dal FLS. Tutti i pazienti sono stati sottoposti agli accertamenti clinici programmati (solo la DXA è stata eseguita in un sottogruppo di pazienti). L'età media ± DS dei pazienti era di 85±7 anni, e 48 (24%) pazienti erano maschi. Al momento del ricovero solo 11 (5%) pazienti erano in trattamento con un farmaco per la prevenzione delle fratture osteoporotiche (solo 16 con vitamina D). Il 32% dei pazienti aveva già presentato nel passato una frattura osteoporotica maggiore, e il 44% presentava almeno una causa di osteoporosi secondaria. Il 55% dei soggetti presentava un valore di 25-idrossi-vitamina D <20 ng/ml (41% <10 ng/ml). In un sottogruppo di pazienti sottoposto a esame DXA, il T-score medio ± DS del femore totale era -2,3±1,3 (range -3,6/+1,4). Tutti i pazienti hanno ricevuto nel corso del ricovero o alla dimissione una supplementazione di vitamina D: 98% colecalciferolo, 2% metabolita vitamina D. Al momento della dimissione il 47% dei soggetti ha ricevuto anche una terapia farmacologica: 30% alendronato, 12% denosumab, 4% zoledronato, 1% teriparatide.

Conclusioni. I nostri dati, in linea con un recente report che descrive i primi 10 anni di esperienza di FLS in Gran Bretagna, confermano come l'implementazione di un FLS sia in grado, anche in Italia, di migliorare l'appropriatezza diagnostica e prescrittiva nei pazienti frattura di femore.

Keywords: *Osteoporosi, Frattura femore, Prevenzione secondaria.*

INDEX

VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA DELL'EFFICACIA DI INTEGRATORI A BASE DI ASI NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOARTROSI DEL GINOCCHIO CON COINVOLGIMENTO SINOVIALE: STUDIO PRELIMINARE

P113

S. Parisi, M.C. Ditto, M. Scarati, M. Priora, C.L. Peroni, E. Fusaro
S.C. Reumatologia A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torno

Introduzione. Il ginocchio è una delle articolazioni più colpite nei pazienti affetti da osteoartrosi (OA) e molti di loro sono trattati inizialmente con farmaci sintomatici detti Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis (SYSADOA) e Disease ModifyingOsteoarthritis Drugs (DMOAD). Spesso non vi è una corretta correlazione tra il dolore e l'indagine strumentale standard (RX), a causa della mancanza di sensibilità di quest'ultima. Negli ultimi anni, si è focalizzata l'attenzione sul coinvolgimento sinoviale nell'OA e l'Ultrasonografia (US) ha assunto un ruolo fondamentale, grazie alla sua capacità di valutare il coinvolgimento sinoviale e il grado di infiammazione articolare con la metodica Power Doppler (PWD).
Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è stato di valutare l'efficacia degli integratori a base di Insaponificabili di Soia e Avocado (ASI) nei pazienti affetti da gonartrosi.
Materiali e Metodi. Sono stati reclutati consecutivamente pazienti affetti da OA del ginocchio secondo i criteri ACR, grado 2-3 della scala di Kellgren-Lawrence e suddivisi (randomizzazione semplice) in due gruppi:
Gruppo A: pazienti trattati con ASI;
Gruppo B: pazienti trattati con condroitina solfato e glucosamina.
Tutti i pazienti sono stati monitorati per 3 mesi attraverso i seguenti parametri: l'intensità del dolore soggettivo è stata valutata attraverso la scala analogica visiva del dolore (VAS), per dolore, rigidità e funzionalità è stata utilizzata la Western Ontario e McMaster Università Artrite Index-WOMAC. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a valutazione US articolare (secondo scala di valutazione OMERACT).
Risultati. Sono stati valutati 43 pazienti affetti da OA del ginocchio (F: 74,3%) con un'età media di 69,3 anni (DS±4,1). Nel Gr A sono stati inclusi: 22 pazienti, mentre nel Gr B sono stati inclusi 21 pazienti. Tutti i soggetti hanno mostrato una riduzione del dolore tre mesi dopo l'inizio del trattamento, ma il gruppo A ha mostrato una riduzione maggiore rispetto al gruppo di controllo (GrA: 44,2% - GrB: 32,8% p=0,005). La Scala WOMAC ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo A rispetto a B [dal 47,0% (IC 95%: da 44,6 a 50,8) al 61,6% (IC 95%: da 58,3 a 65,1 - p=0,015). Anche la captazione del segnale PWD è migliorata nel Gruppo A in modo statisticamente significativo (GrA δ-0,95, GrB δ-0,35, p-value 0,023).
Conclusioni. Questo studio preliminare ha dimostrato l'efficacia degli integratori ASI nel trattamento della OA del ginocchio con coinvolgimento sinoviale e il loro possibile ruolo come DMOAD. L'effetto di riduzione della metalloproteinasi MMP13 e dell'ossido nitrico sintasi mostrato da questo gruppo di integratori può parzialmente spiegare la loro efficacia in questi pazienti. Inoltre, l'esame US ha permesso di valutare alcuni aspetti relativi al coinvolgimento sinoviale che non possono essere evidenziati con l'imaging standard.

Bibliografia
Blaine A. Christiansen, et al. Management of Osteoarthritis with Avocado/Soybean Unsaponifiables. Cartilage 2015; 6: 30-44.

Keywords: *Gonartrosi, Ultrasonografia, Sinovia.*

INDEX

ARTRITI MICROCRISTALLINE: VARIAZIONI STAGIONALI DEI CRISTALLI DI URATO MONOSODICO E PIROFOSFATO DI CALCIO NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI CON VERSAMENTO ARTICOLARE

P115

P. Montagna, R. Brizzolara, S. Soldano, M. Cutolo, M.A. Cimmino
Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dip. Medicina Interna, Università di Genova, Policlinico San Martino, Genova

Scopo del Lavoro. Le artropatie microcristalline sono caratterizzate dalla formazione e dal deposito di cristalli nelle cartilagini articolari e conseguente processo infiammatorio. La formazione di cristalli di urato monosodico (UMS) e pirofosfato di calcio diidrato (PFC), principali cause di artropatie cristalline, dipende da molti fattori, in parte ancora sconosciuti (1). Sono state proposte varie teorie sulla possibile influenza delle stagioni sulla formazione dei cristalli. Diversi studi descrivono variazioni stagionali per l'artrite gottosa acuta, ma non concordano sui tempi di esordio, alcuni mostrando un picco nei mesi primaverili, altri evidenziando un picco più tardi nell'anno (2, 3). In questo studio abbiamo esaminato le variazioni stagionali nell'insorgenza di gotta e artropatia da deposizione di cristalli di PFC in una coorte di pazienti artropatici.
Materiali e Metodi. Sono stati sottoposti ad artrocentesi 406 pazienti con versamento articolare. Su ciascun liquido sinoviale (LS) veniva eseguita l'analisi citologica (conta leucocitaria e conta differenziale) e la ricerca e caratterizzazione dei cristalli attraverso un microscopio a luce polarizzata e compensata (ingrandimento 400 x). Per ciascun paziente venivano anche considerati i dati clinici e anagrafici. I LS venivano divisi in tre gruppi a seconda del tipo di cristallo identificato (UMS, PFC) o dell'assenza di cristalli. Ogni LS veniva catalogato, secondo il mese di raccolta, all'interno di periodi costituiti da 3 mesi ciascuno (stagioni).
Risultati. 212/406 (52.2%) pazienti erano femmine. La mediana delle età era 70 anni (range da 18 a 96 anni). 257 LS (63.6%) non mostravano cristalli, 64 (15.8%) presentavano cristalli di UMS e 83 (20.5%) di PFC. La mediana dei volumi aspirati era 6 ml (range 1-60 ml). Numero di leucociti, di polimorfonucleati e volume del LS non seguivano alcuna stagionalità. Era evidente invece una significativa correlazione tra stagione e cristalli di UMS, più frequenti in autunno. Nessuna stagionalità era osservata invece per i cristalli di PFC. I LS che non presentavano alcun cristallo erano maggiormente frequenti in primavera.
Conclusioni. Il presente studio, sebbene presenti alcune limitazioni, evidenzia una lieve correlazione tra caratteristiche microcristalline dei LS aspirati e variazioni stagionali: LS con cristalli di UMS erano più frequenti in autunno, LS privi di cristalli in primavera. Essendo la maggior parte delle aspirazioni eseguite durante un attacco acuto, questo studio supporta l'ipotesi di una stagionalità delle artriti microcristalline, almeno per la gotta.

Bibliografia
1. Coiffier G. Rev. Prat. 2015; 65: 666-7, 669-70.
2. Karmacharva P. Clinical Rheumatology. 2016; 35: 523-25.
3. Gallerani M. Rheumatology (Oxford). 1999; 38: 1003-6.

Keywords: *Liquido sinoviale, Microcristalli, Stagionalità.*

INDEX

IPOMAGNESEMIA: UN'ALTERAZIONE SPESSO MISCONOSCIUTA DALLE PIÙ SVARIATE CONSEGUENZE

P116

F. Ghellere, V. Campagnol, M. Rossini
U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Scopo del lavoro. Sebbene il magnesio non rientri tra gli elementi sierici ed urinari valutati di routine, la carenza di tale ione può determinare complicanze anche severe. L'ipomagnesemia è stata infatti associata a numerose patologie, tra cui diabete mellito, osteoporosi, insufficienza renale cronica, aritmie cardiache, condrocalcinosi.
Per quanto concerne l'eziologia, si ricordano cause genetiche, iatrogene, diabete mellito mal controllato, alcolismo, ipercalcemia, disfunzioni tubulari renali, perdite gastrointestinali.
Molti farmaci inducono una riduzione della magnesemia in seguito ad una perdita renale, mentre l'ipocloridria indotta dall'utilizzo cronico di inibitori di pompa protonica (PPI) parrebbe alterare l'assorbimento intestinale del magnesio in pazienti geneticamente predisposti.
Questa segnalazione pone in rilievo gli effetti di una disionia, talora considerata di minore importanza.
Materiali e Metodi. Si descrive il caso di un uomo di 74 anni valutato per un quadro di artriti acute ricorrenti (polsi, gomiti, caviglie, ginocchia) insorte da qualche anno con caratteristiche che richiamavano una forma da cristalli.
La diagnosi è stata avvalorata dal riscontro radiologico di significative calcificazioni meniscali bilaterali.
In anamnesi comparivano: cardiopatia dilatativa con FE del 32%, ipertensione arteriosa, diabete mellito di tipo II in terapia orale, osteoporosi complicata da crolli vertebrali (in parte imputabile alla terapia steroidea assunta per una pregressa diagnosi di polimialgia reumatica e per trattare gli episodi artritici), gastrite cronica in terapia con PPI, precedente diagnosi di ipoparatiroidismo primitivo.
Gli esami ematochimici al momento del ricovero hanno evidenziato un'ipocalcemia importante (Ca 6,2 mg/dL) con PTH nei limiti, una lieve carenza di vitamina D, una significativa ipomagnesemia (Mg 0,31 mg/dL), un insoddisfacente controllo glicemico. Dopo un'iniziale somministrazione endovena di Ca e Mg fino a normalizzazione, e dopo correzione delle possibili cause scatenanti l'ipomagnesemia (sospensione del PPI, miglioramento del compenso glicemico), il paziente ha mantenuto valori normali di tali ioni proseguendo solo una blanda supplementazione di Mg per os.
Risultati e Conclusioni. La carenza di magnesio riscontrata nel paziente ha verosimilmente una genesi multifattoriale, essendo riconducibile in parte alla terapia cronica con PPI ed in parte al controllo glicemico subottimale. Tale deficit è a sua volta responsabile dell'ipocalcemia, legata ad alterata secrezione di PTH e a resistenza allo stesso, determinando a livello clinico un progressivo peggioramento della densità minerale ossea fino a un quadro di osteoporosi complicata. Non da ultimo, si ricorda come l'ipomagnesemia rientri tra i disordini endocrino-metabolici associati alla malattia da deposito di pirofosfato di calcio, rappresentando pertanto un comune denominatore del quadro clinico sopra descritto.

Keywords: *Condrocalcinosi, Ipomagnesiemia, Artrite da cristalli.*

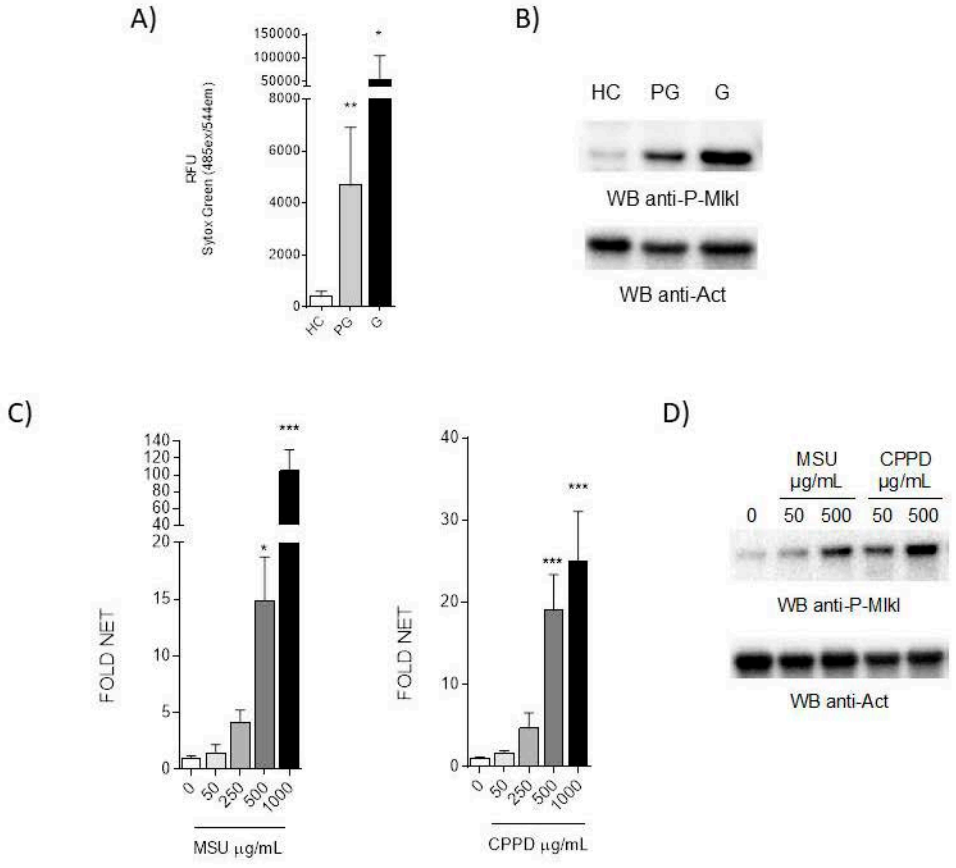
INDEX

CARATTERIZZAZIONE DELLA NET NELLE ARTRITI MICROCRISTALLINE P117

E. Garcia Gonzalez[1], O.M. Lucherini[1], A. Gamberucci[2], A. Ali[2], S Lorenzini[1], A.S. Simpatico[1], M. Galeazzi[1], E. Selvi[1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Siena; [2]Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Siena

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni è stato evidenziato come diversi stimoli, sia di natura esogena che endogena, siano in grado di stimolare i neutrofili determinando il rilascio di 'trappole extracellulari" o NET (Neutrophil extracellular traps). Queste strutture caratterizzate da una 'rete' formata da DNA, istoni ed enzimi granulari (quali elastasi e mieloperossidasi) sono in grado di intrappolare e distruggere microbi durante la risposta immunitaria innata. Tra le varie patologie in cui il processo di NETosi sembrerebbe svolgere un ruolo fisiopatologico troviamo la gotta. È stato ipotizzato che durante l'attacco di gotta, la produzione di reti extracellulari in crescendo, fino a formare aggregati di NET, potrebbe essere alla base dell'autolimitazione del quadro clinico mediante l'intrappolamento dei cristalli e la degradazione delle citochine infiammatorie. L'obiettivo di questo studio è quello di quantificare la NET nei liquidi sinoviali di pazienti affetti da artrite microcristallina, gotta e pseudogotta, e di verificarne eventuali differenze.
Materiali e Metodi. Previa autorizzazione del Comitato Etico, sono stati purificati neutrofili (MACSxpress Neutrophil Extraction Kit) ottenuti da sangue periferico di donatori sani (HC, n=10) e da liquido sinoviale di pazienti affetti da attacco acuto di gotta e pseudogotta (G, n=5 e PG, n=10, rispettivamente). La diagnosi di artrite microcristallina veniva confermata in seguito ad analisi microscopica e il liquido sinoviale era immediatamente processato. Neutrofili di donatori sani sono stati stimolati per 3h con dosi crescenti di cristalli di CPPD e di MSU (50-250-500-1000 µg/mL). L'espressione di NET è stata valutata mediante fluorescenza dopo marcatura con Sytox green e successiva analisi fluorimetrica (quantitativo DNA extracellulare). L'analisi della trasduzione del segnale indotta dalla NET è stata valutata saggiando i livelli di fosforilazione di MLKL mediante western blotting.
Risultati. Le artriti microcristalline mostravano elevati livelli di NET rispetto a donatori sani ($p<0.05$). Nessuna differenza significativa è stata riscontrata fra i due gruppi di pazienti (Fig. 1A). Inoltre, sui lisati cellulari di neutrofili ottenuti da pazienti affetti da gotta e pseudogotta, si osservava fosforilazione di MLKL (Fig. 1B). Infine, la stimolazione in vitro di neutrofili con dosi crescenti di CPPD ed MSU mostravano un incremento della produzione di NET, così come la fosforilazione di MLKL (Fig. 1C-D).
Conclusioni. Risultati ottenuti suggeriscono che la produzione di NET osservata nelle artriti microcristalline derivi dall'attivazione della via di segnalazione "RIPK3-MLKL" specifica della necrosi programmata o necroptosi, indipendentemente dal tipo di cristallo presente nel liquido sinoviale (CPPD e MSU).

Keywords: *Gotta, NET, Pseudogotta.*



QUANDO L'OSTEOARTROSI MASCHERA L'OSTEOPOROSI: VANTAGGI DELLA TECNOLOGIA REMS NELL'INDIVIDUAZIONE DELLA FRAGILITÀ OSSEA IN SOGGETTI CON ARTROPATIA DEGENERATIVA DEL RACHIDE O DELL'ANCA

P118

L. Cavalli[1], L. Cianferotti[1], C. Signorini[1], P. Pisani[2], M. Di Paola[2], M.L. Brandi[1]
[1]S.O.D. Malattie del Metabolismo Osseo, A.O.U. Careggi, Firenze; [2]Istituto di Fisiologia Clinica, CNR, Lecce

Scopo del Lavoro. Dal punto di vista dell'imaging diagnostico, osteoporosi (OP) e osteoartrosi (OA) risultano agli antipodi, la prima caratterizzata da rarefazione della trabecolatura ossea e assottigliamento della corticale, la seconda da sclerosi delle superfici sottoposte a carico, conseguente all'assottigliamento della cartilagine articolare e formazione reattiva di tessuto osseo a livello dei margini articolari (osteofiti).
Tuttavia la presenza dell'una non esclude la comparsa dell'altra condizione nello stesso soggetto. La popolazione maggiormente colpita - donne in età peri- e post-menopausale - e alcuni fattori di rischio - menopausa precoce, endocrinopatie, fumo, assunzione eccessiva di bevande alcoliche, attività fisica inadeguata- accomunano infatti le due patologie.
La diagnosi e il monitoraggio dell'efficacia terapeutica in campo reumatologico si avvalgono oggi di tecniche di imaging che, oltre alla valutazione morfologica, forniscono un'analisi quantitativa o semi-quantitativa delle strutture studiate.
Materiali e Metodi. Lo strumento ad oggi meglio validato per identificare i soggetti a rischio elevato di OP è la DXA, che esprime la misurazione della densità minerale ossea (BMD) areale. È ormai noto come la BMD, misura quantitativa della massa ossea (g/cm^2), rifletta tuttavia solo parzialmente la resistenza ossea, influenzata dalle caratteristiche micro e macroarchitetturali del sito osseo stesso (bone quality) (1).
Inoltre, la misurazione della BMD su una superficie bidimensionale risulta influenzata dalla presenza di artefatti: l'osteoartrosi a livello della colonna lombare, ad esempio, assai frequente negli anziani, determina una sovrastima della BMD vertebrale, con il rischio di sottovalutare una osteoporosi latente.
L'innovativa tecnologia REMS (Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry) consente di caratterizzare la microarchitettura ossea dei distretti a più alto rischio di frattura (rachide lombare e collo femorale) analizzando i segnali grezzi a radiofrequenza acquisiti durante una scansione ecografica. Uno specifico algoritmo identifica in modo automatico i volumi dell'osso target, scartando porzioni errate ed artefatti (2, 3).
Risultati. Tale caratteristica potrebbe rendere ragione del fatto che, soggetti che alla DXA risultano avere un quadro compatibile con osteopenia al rachide e osteoporosi al femore presentano, all'esame ecografico effettuato nella stessa data, valori compatibili con osteoporosi ad entrambi i distretti.
Conclusioni. La capacità di escludere dall'analisi ossea artefatti che potrebbero alterare la densità ossea, quali quelli da OA a livello del rachide, rende la metodica REMS significativamente sensibile nel riscontro di soggetti a rischio di frattura.

Bibliografia

1. Moayyeri A, et al. Is QUS or DXA better for predicting the 10-year absolute risk of fracture? JBMR. 2009; 24: 1319-25.
2. Conversano F, et al. A novel ultrasound methodology for estimating spine mineral density. Ultrasound Med Biol. 2015; 41: 281-300.
3. Casciaro S, et al. An Advanced Quantitative Echosound Methodology for Femoral Neck Densitometry. Ultrasound Med Biol. 2016; 42: 1337-56.

Keywords: *BMD, Osteoartrosi, REMS.*

INDEX

TOCILIZUMAB NELLA MALATTIA DI PAGET E NELL'ARTRITE REUMATOIDE: UN CASE REPORT

P119

E. Pinotti, F. Danzo, F. Masini, K. Gjeloshi, L. Maresca, R. Ferrara, C. Romano, L. Adinolfi, G. Cuomo
U.O.C. Medicina Interna Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Donna di etnia caucasica di 65 anni ricoverata nel luglio 2003 per progressiva debolezza agli arti inferiori da circa un anno, pregresse cadute e dolore intermittente in regione lombare. Tale dolore si mostrava persistente a riposo, con esacerbazione durante le ore notturne e sotto carico. La paziente lamentava inoltre episodi di parestesia nel distretto di innervazione del nervo sciatico destro. L'anamnesi era negativa per febbre, sudorazioni notturne e perdita di peso. Le radiografie effettuate mostravano alterazioni compatibili con malattia ossea di Paget (MP): ispessimento corticale, aree miste di rarefazione del tessuto osseo e di osteoapposizione e lesioni litiche (1).
La fosfatasi alcalina (ALP) era 1.9 volte superiore alla norma, la scintigrafia ossea rilevava un aumentata captazione di radionuclide a livello dell'anca e della testa del femore.
Si iniziava trattamento standard (2) con alendronato, 5 mg/die, con miglioramento della sintomatologia, ottenendo la remissione dopo due anni.
Nel maggio 2004, veniva posta diagnosi di artrite reumatoide in seguito a artralgie e artrite a carico di mani, polsi e ginocchia. Si introduceva terapia con metotrexate 20 mg/settimana, ottenendo la remissione dopo sei mesi. Due anni dopo, per riacutizzazione della malattia, si aggiungeva leflunomide 20 mg/die.
Nel dicembre 2016 la paziente veniva nuovamente ricoverata per dolore all'anca destra, ai polsi e alle mani con score di DAS28(ESR) di 4.89. Alle radiografie si evidenziavano lesioni compatibili con MP all'anca e alla testa del femore. Alla scintigrafia ossea si evidenziava captazione di radionuclide a livello delle ossa della pelvi. La RMN mostrava significativa riduzione della rima articolare della coxo-femorale destra. L'ALP era 1.9 volte la norma. Si aggiungeva Tocilizumab 162 mg/settimana in associazione a leflunomide e alendronato. Ciò portava a miglioramento del dolore, riduzione dell'indice DAS28(ESR) a 3.4 e normalizzazione dell'ALP.
Tocilizumab, un inibitore del recettore dell'interleuchina 6 (IL-6), è attualmente oggetto di studio per nuove strategie terapeutiche.
IL-6 è stata trovata iper-espressa negli osteoblasti in corso di MP e potrebbe avere un ruolo sia nel favorire la proliferazione degli osteoclasti che nell'inibizione della crescita osteoblastica. Tuttavia, ad oggi, non è stato iniziato nessun trial clinico sui disturbi metabolici ossei associati con alti livelli di IL-6.
Questo caso mostra come la somministrazione di una bassa dose di alendronato (5 mg/die), tocilizumab 162 mg/settimana e leflunomide per tre mesi, abbia permesso un efficace trattamento della MP e dell'AR. Dopo 18 mesi di trattamento il paziente mostrava bassa attività di AR e nessun segno o sintomo di MP.

Bibliografia

1. RD. Musculoskeletal manifestations of Paget's disease of bone. Arthritis Rheum. 1980.
2. Josse RG, et al. Diagnosis and treatment of Paget's disease bone. Clin Invest Med 2007.

Keywords: *Tocilizumab, Malattia di Paget, Artrite reumatoide.*

INDEX

ALTERAZIONI DEL METABOLISMO OSSEO IN PAZIENTI CON EARLY RA P120

R. Colia, A. Mele, N. Mansueto, E. Sanpaolo, A. Corrado, A. Trotta, F. Cantatore
S.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Univeristà degli, Studi di Foggia

Scopo del lavoro. L'Artrite Reumatoide (AR) è caratterizzata da una perdita ossea localizzata e sistemica, multifattoriale. La BMD è una misura quantitativa della densità ossea ma non della microarchitettura, che contribuisce al rischio fratturativo. Il Trabecular Bone Score (TBS) è un parametro strutturale correlato alla microarchitettura ossea e dà informazioni sulla qualità dell'osso indipendenti dalla BMD. Lo scopo dello studio è valutare le alterazioni di BMD, del TBS, dei parametri di rimodellamento osseo in una popolazione di soggetti affetti da Early RA trattati e non con corticosteroidi, e la relazione con i parametri clinico-laboratoristici.
Pazienti e Metodi. Sono stati reclutati 42 pazienti affetti da AR (criteri EULAR/ACR 2010) di recente insorgenza (Early RA <6 mesi; 31F, 11M), trattati secondo le linee guida EULAR e come gruppo controllo 25 soggetti sani, age-sex matched (21F, 4M). Sono state escluse pazienti in post-menopausa. Sono stati valutati la BMD lombare e femorale e TBS al basale e dopo 12 mesi, i markers di rimodellamento osseo (Propeptide N-terminale del pro-collagene tipo I, osteocalcina, fosfatasi alcalina) e citochine regolatrici (DKK-1, sclerostina, OPG, RANK-L) al basale ed ogni tre mesi per 12 mesi. Sono state valutate le variabili cliniche, demografiche e parametri di attività di malattia (età, profilo anticorpale, VES, PCR, DAS28, HAQ, utilizzo di corticosteroidi).
Risultati. Al basale non sono state evidenziate differenze significative riguardanti valori di BMD (colonna e femore) e di TBS tra i pazienti affetti da Early RA e i controlli (0,893 g/cm² vs 0,972 g/cm²; 0,790 g/cm² vs 0,770 g/cm²; 1,598 vs 1,521 rispettivamente). A 12 mesi, i pazienti con Early RA presentavano valori di BMD e TBS significativamente più bassi rispetto ai soggetti sani (0,601 g/cm² vs 1,011 g/cm²; 0,560 g/cm² vs 0,981 g/cm²; 1,335 vs 1,488 rispettivamente). Dopo 12 mesi di osservazione, i pazienti con Early RA in trattamento corticosteroideo (dosaggio cumulativo >450 mg), rispetto ai pazienti trattati con dosaggi corticosteroidei inferiori, presentavano valori medi di TBS più bassi (1,210 vs 1,430), con valori di BMD sovrapponibili. Rispetto ai soggetti sani, dopo 12 mesi i pazienti con Early RA presentavano un rapporto RANKL/OPG superiore e livelli di sclerostina e DKK significativamente maggiori (335,3 pg/mL vs 55,78 pg/mL e 3654,44 pg/mL vs 2601,7 pg/mL rispettivamente) correlanti con il DAS 28.
Discussione. I dati preliminari confermano che anche negli stadi precoci di malattia, l'AR determina un effetto negativo sull'osso. Anche parametri qualitativi dell'osso sono alterati, ed in maniera particolare nei pazienti che assumono dosaggi cumulativi elevati di corticosteroidi, nei quali si osserva una riduzione maggiore del TBS rispetto ai pazienti trattati con dosi inferiori o non trattati.

Bibliografia
Harvey NC, et al. TBS as a new complementary approach for OP evaluation in clinical practice. Bone. 2015; 78: 216-24.

Keywords: *Trabecular bone score, Early rheumatoid arthritis, Mineral bone density.*

INDEX

TRATTAMENTO CON NERIDRONATO DELL'EDEMA MIDOLLARE OSSEO. CONFRONTO TRA DUE DIVERSI SCHEMI TERAPEUTICI.

P121

A.M. Lurati[2], A. Laria[2], P. Faggioli[1], M. Marrazza[2], D. Mazzocchi[2], A.G. Gilardi[1], A. Tamburello[1], K.A. Re[2], L. Castelnovo[1], A. Mazzone[1]

[1]Medicina Interna, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Legnano;
[2]Reumatologia, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Magenta

Scopo. La sindrome da edema midollare osseo (BMES) è una sindrome dolorosa particolarmente disabilitante, poco responsiva a terapie convenzionali e che non dispone tuttora di trattamenti codificati. Dati favorevoli sembrano emergere dalla somministrazione di neridronato in analogia al trattamento della CPRS. Riportiamo i dati relativi ad una casistica monocentrica trattata con neridronato somministrato secondo due schemi differenti di trattamento.
Materiali e Metodi. 180 pazienti (122F/ 58M di età media 58 a range 35-81) affetti da BMES diagnosticata sulla base della sintomatologia e della rmn, localizzata a vari siti articolari, sono stati assegnati consecutivamente a due schemi di somministrazione infusiva (ev) di neridonato.
Gruppo A: 68 pz neridronato 100 mg ev per 4 somministrazioni in 10 gg.
Gruppo B:112 pz neridonato 100 mg ev per 4 somministrazioni ogni 21 gg.
Sono stati eseguiti al basale e al termine della terapia, in entrambi i gruppi, quantificazione del dolore e dell'allodinia mediante scale visuoanalogiche (VAS dolore/VAS allodinia) mentre la RMN della regione interessata da BMES è stata eseguita al basale e dopo 90 giorni dal termine delle infusioni. È stata valutata l'incidenza di effetti collaterali in relazione alla somministrazione (iperpiressia, mialgia, cefalea)
Risultati. Un significativo miglioramento alla RMN con notevole riduzione/scomparsa dell'edema osseo è stata osservata nel 99% dei pazienti di entrambi i gruppi ($p<0.01$) senza differenza statisticamente significative nei due schemi posologici. Un analogo miglioramento sia per la VAS dolore che per la VAS allodinia è stato osservato al termine del ciclo infusionale nel 70% dei pazienti senza variazioni tra i due gruppi ($p<0.05$) e nel 93% dei pazienti dopo 90 giorni dal termine del ciclo infusionale senza differenze tra i due schemi di trattamento ($p>0.1$). L'incidenza di effetti collaterali ha mostrato un trend favorevole nel gruppo B, ma che non raggiunge la significatività statistica
Conclusioni. Nei pazienti affetti da BMES la somministrazione di neridronato ad un dosaggio complessivo di 400 mg sembra essere un trattamento efficace in termini di riduzione del dolore e dell'allodinia e di miglioramento dell'estensione dell'edema alla RMN. Non appaiono differenze significative sugli end points valutati tra i due schemi di trattamento adottati. Dai nostri dati non sono inoltre emerse reazioni avverse gravi in entrambi gli schemi di trattamento, anche se nel gruppo assegnato al trattamento B sembrerebbero meno frequenti gli effetti collaterali, anche se non raggiungono la significatività statistica. Ulteriori trials potrebbero aggiungere nuovi dati.

Keywords: *Neridronato, Edema osseo, Algodistrofia.*

INDEX

I LIVELLI SIERICI DI DICKKOPF-1 E LA QUALITÀ DELL'OSSO, ANALIZZATA CON IL TRABECULAR BONE SCORE, IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P122

A. Casabella[1], B. Ruaro[1], S. Paolino[1], C. Pizzorni[1], E. Alessandri[1], C. Seriolo[2], D. Fasciolo[1], G. Botticella[2], L. Molfetta[2], P. Odetti[2], B. Seriolo[2], M. Cutolo[1]

[1]Ospedale Policlinico S. Martino, Laboratorio di Ricerca U.O.C. Clinica Reumatologica, Di.M.I. Università di Genova;
[2]Centro di Ricerca per Osteoporosi e Patologie Osteoarticolari, CROPO, Di.M.I., Università degli Studi di Genova

I Pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SS) possono presentare un aumento del rischio di sviluppare osteoporosi (OP) come risultato di disturbi multisistemici inclusi l'effetto dei trattamenti, la riduzione dei livelli di vitamina D e l'inattività fisica. IL sistema Wnt/ β-catenina svolge un ruolo chiave nell'osteoblastogenesi promuovendo la neo formazione di osso in condizioni infiammatorie. Il Dickkopf-1 (Dkk-1) inibitore secretorio del sistema Wnt/β-catenina è coinvolto nel processo di osteoclastogenesi attraverso la soppressione dell 'osteoprotogerina (OPG) (1).

Obiettivo. Sono stati analizzati la densità minerale ossea (BMD), il Trabecular Bone Score (TBS) (2) e il Dkk-1 nei pazienti SS, per valutare associazioni tra l'OP sistemica e/o l'Osteopenia e le concentrazioni di Dkk-1 in accordo con i rispettivi pattern capillaroscopici (NVC pattern "Early", "Active", and "Late") (3).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 74 pazienti (età media 65±9 anni) affetti da SS, e 60 controlli sani di pari età (età media 64±11 anni). I livelli sierici di Dkk-1 sono stati analizzati mediante metodo ELISA (Quantikine Human DKK-1 Immunoassay R&D System, Minneapolis, USA). La Densità minerale ossea (BMD, g/cm²) a livello del rachide lombare (L1-L4) è stata misurata mediante il densitometro DXA Lunar Prodigy (GE, Madison, WI, USA). Il valore di TBS è stato calcolato utilizzando il TBS iNsight Medimaps software. I pattern videocapillaroscopici (NVC) valutati tramite Videocapillaroscopio, DS Medica, Milano. Tutti i pazienti sono stati sottoposti al dosaggio sierico della 25 idrossivitamina D (25(OH)D ng/ml).

Risultati. Nel gruppo SS si osservava un aumento dei livelli sierici di Dkk-1 in confronto al gruppo CNT (2892±1121 pg/ml vs. 2044±692 pg /ml, p<0.007).

Le concentrazioni sieriche di Dkk-1 erano statisticamente significative nel gruppo SS secondo i diversi pattern capillaroscopici risultando più alte nei "Late" rispetto ai gruppi "Active" ed "Early" (rispettivamente 3467±954.1 pg/ml, 2290±487.8 pg/ml, 1827±888.3 pg/ml, p<0.0001). Si osservava una correlazione negativa tra la durata del fenomeno di Raynaud (espressa in anni) (p<0.01) e il Dkk-1 (p<0.001).

I valori di TBS risultavano più alti nei pazienti SS "Early" rispetto al gruppo "Active" ed "Late" (p<0.001). Solo nel gruppo "Late" è stata osservata una correlazione negativa tra i valori di TBS e Dkk-1 (p<0.001). Nessuna differenza significativa della BMD confrontando i 3 gruppi NVC pattern (p=0.13, per tutte le aree DXA).

Le concentrazioni di 25(OH)D (ng/ml) erano più alte nei pazienti SS "Early" rispetto ai due gruppi "Active" e "Late" (rispettivamente 19.1±7.5, 15.1±5.3, 12.1±7.1, p=0.002).

Conclusioni. I dati ottenuti mostrano un incremento di Dkk-1 insieme ad una diminuzione della BMD e del TBS nei pazienti SS in confronto al gruppo CNT. Risulta inoltre una ridotta qualità ossea nei pazienti SS con profilo microvascolare più alterato ("Late").

Bibliografia

1. Krishnan V, et al. J Clin Invest 2006; 116: 1202-9.
2. Roux JP, et al. Osteoporosis Int 2013; 24: 2455-60.
3. 3. CutoloM, et al. J Rheumatol. 2000; 27: 155-60.

Keywords: *Osteoporosi, Trabecular bone score, Sclerosi sistemica.*

INDEX

ARTROMIALGIE E FRATTURE DA FRAGILITÀ IN UN UOMO DI 69 ANNI: DESCRIZIONE DI UN CASO DI OSTEOMALACIA ONCOGENICA

P123

E. Bruschi, P. Rossi, G. Zappalà, C.C. Castelli, G. Pezzotta, G. Sakellariou, M. Limonta
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo del lavoro. L'osteomalacia oncogenica è una rara sindrome paraneoplastica caratterizzata da una perdita urinaria di fosfati con conseguente riduzione della mineralizzazione ossea. È solitamente indotta da tumori di origine mesenchimale di piccole dimensioni a crescita lenta. I sintomi sono aspecifici (dolore osseo, astenia), rendono difficile l'inquadramento diagnostico e spesso portano a un ritardo nel trattamento. La prognosi è eccellente dopo la completa resezione della neoplasia, che porta a rapida e completa risoluzione dei sintomi.
Materiali e Metodi. Uomo di 70 anni, da oltre 5 anni riferiva dolore scheletrico diffuso, ingravescente, astenia muscolare in particolare dei cingoli, fratture spontanee multiple e difficoltà nella deambulazione. Da anni in terapia con clodronato e supplementi di calcio e vitamina D. Gli esami di laboratorio evidenziavano ipofosforemia persistente con fosfaturia conservata, elevazione della fosfatasi alcalina e normali livelli di calcio, 25OHvitamina D e paratormone (PTH). Una PET con tracciante 68Ga-DOTATOC (radiofarmaco utilizzato per lo studio dei tumori neuroendocrini, analogo della somatostatina, che si lega a recettori presenti sulla superficie delle cellule del tumore, permettendone la visualizzazione) ha evidenziato un focale iperaccumulo al condilo mediale del femore dx. La RMN mostrava a questo livello, in sede subcondrale, una neoformazione ovalare del diametro longitudinale massimo di 22 mm, con profili finemente irregolari, ipervascolarizzata, con intenso enhancement dopo mezzo di contrasto. Il dosaggio del fibroblast Growth Factor 23 (FGF-23) è risultato elevato (134,9 pg/ml, con valori normali <35±10. Veniva formulato il sospetto diagnostico di osteomalacia oncogenica.
Risultati. Il paziente veniva sottoposto ad intervento chirurgico di asportazione della formazione femorale, il cui esame istologico ed immunoistochimico deponeva per localizzazione ossea di tumore mesenchimale fosfaturico. Nei giorni immediatamente successivi all'intervento si assisteva a normalizzazione dei valori sierici di fosforo con pronta risoluzione della sintomatologia dolorosa.
Conclusioni. L'osteomalacia oncogenica è una rara sindrome caratterizzata da manifestazioni cliniche aspecifiche, come artromialgie e astenia, che possono portare a diagnosi e intervento terapeutico tardivi. Poiché la patologia è indotta da neoplasie benigne o a basso grado di malignità, spesso di origine mesenchimale, che esprimono recettori per la somatostatina, sottolineiamo l'importanza di eseguire una scintigrafia con octreotide o una PET con tracciante 68Ga-DOTATOC per l'individuazione del possibile tumore, spesso localizzato in zone non facilmente identificabili (seni paranasali, regione poplitea, diafisi di ossa lunghe, mandibola, ecc.) A causa del rischio di recidive anche tardive, è necessario un monitoraggio a lungo termine anche nei pazienti con osteomalacia oncogenica dovuta a tumore benigno.

Bibliografia
Hautmann AH, at al. Curr Rheumatol Rep. 2015.

Keywords: *Osteomalacia, Fosfati, Tumore.*

INDEX

ANALISI DELL'EFFETTO CLINICO E BIOLOGICO DELLA SOMMINISTRAZIONE INTRA-ARTICOLARE DI ACIDO IALURONICO NELLA PATOLOGIA GONARTROSICA

P124

M.C. Leone, E. Valentini, F. Luccioli, E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, G.M.C. La Paglia, E. Marcucci, G. Cafaro, A.F. Bonifacio, R. Gerli

Struttura Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Perugia

Scopo. La viscosupplementazione con acido ialuronico (AI) è impiegata nel trattamento dell'osteoartrosi (OA) del ginocchio con efficacia nella riduzione del dolore e nel recupero della funzionalità articolare. Non è chiaro quanto tale effetto possa essere ostacolato dal sovrappeso o dall'avanzato danno articolare o, al contrario, favorito dal simultaneo esercizio fisico di rinforzo quadricipitale. Per quanto l'OA venga considerata una patologia degenerativa, è noto che una componente flogistica è presente a livello articolare. In tale contesto, non è chiaro se il miglioramento clinico indotto dall'AI possa essere associato ad una riduzione di tale componente flogistica. Di recente sono emerse evidenze di un ruolo chiave delle piastrine nello sviluppo della flogosi e del danno articolare attraverso una loro attivazione e conseguente aggregazione fisica e funzionale con leucociti e sinoviociti.

Scopo è valutare prospetticamente:

1) efficacia clinica e persistenza dell'effetto a medio termine della somministrazione intra-articolare con IA a basso peso molecolare (LMW) in pazienti con OA sintomatica del ginocchio;
2) influenza su tale effetto di quadro radiografico iniziale, obesità ed esercizio fisico di rinforzo quadricipitale;
3) eventuale associazione tra efficacia clinica e numero di leucociti, piastrine ed aggregati leuco-piastrinici (LP) nel liquido sinoviale (LS) quali espressione di infiammazione articolare.

Metodi. Sono state eseguite 5 infiltrazioni eco-guidate a cadenza settimanale con LMW-AI (Hyalgan 20 mg/2 ml) in pazienti con gonartrosi sintomatica. La stadiazione radiografica è stata valutata mediante score di Kellgren-Lawrence. Indice algo-funzionale di Lequesne, scala WOMAC e dolore mediante VAS sono stati valutati al basale (T0), a uno (T1) e tre (T3) mesi dall'ultima infiltrazione e rapportati ad intensità e frequenza dell'esercizio fisico e BMI. Il numero di leucociti, piastrine e complessi LP è stato valutato prima e dopo somministrazione di AI.

Risultati. Sono stati arruolati 47 pazienti per 86 articolazioni infiltrate. Una significativa riduzione di indice di Lequesne, scala WOMAC e VAS è stata osservata al T1, con ulteriore riduzione al T3 per Lequesne e WOMAC, ma non VAS. Peraltro, nei soggetti che effettuavano in associazione esercizio fisico moderato-alto, anche la VAS si riduceva ulteriormente al T3. Viceversa, la gravità del quadro radiografico (90% dei pazienti grado 2-3) ed il peso corporeo (normopeso, sovrappeso ed obesi) al basale non influenzavano la risposta all'AI. Il miglioramento clinico dopo somministrazione di AI era associato con significativa riduzione del numero di leucociti, piastrine ed aggregati LP nel LS.

Conclusioni. La somministrazione intra-articolare di LMW-IA riduce il dolore e migliora la funzionalità articolare in modo persistente nella gonartrosi sintomatica, indipendentemente dalla gravità radiografica e dal BMI. L'esercizio fisico appare contribuire a migliorare ulteriormente la sintomatologia algica. Il miglioramento clinico-funzionale appare associato ad una riduzione della componente flogistica articolare mediata da sostanziale riduzione di leucociti, piastrine ed aggregati LP nel LS.

Keywords: *Gonartrosi, Acido ialuronico, Terapia infiltrativa.*

INDEX

STUDIO PILOTA SULLA SOMMINISTRAZIONE INTRA-ARTICOLARE DI ACIDO IALURONICO LINEARE A LIVELLO DELL'ARTICOLAZIONE TRAPEZIO-METACARPALE IN PAZIENTI AFFETTI DA RIZOARTROSI

P125

F. Luccioli, G.M.C. La Paglia, E. Marcucci, G. Cafaro, E. Valentini, E. Bartoloni Bocci, V. Valentini, M.C. Leone, A.F. Bonifacio, I. Riccucci, A. Alunno, R Gerli
Struttura Reumatologia. Dipartimento di Medicina, Perugia

Scopo. La patologia degenerativa articolare dell'articolazione trapezio-metacarpale (rizoartrosi) rappresenta una delle condizioni a più alta prevalenza nella popolazione anziana e si estrinseca clinicamente con sintomatologia dolorosa, disabilità e perdita della funzione articolare. Il trattamento dell'osteoartrosi (OA) prevede una strategia a gradini che comprende, oltre agli interventi non farmacologici (fisioterapia, agopuntura, splints di supporto per il pollice), terapia farmacologica sintomatica, acido ialuronico intra-articolare e condroprotettori. Sebbene non vi siano al momento evidenze conclusive che dimostrino la superiorità dell'acido ialuronico rispetto al placebo, studi prospettici hanno dimostrato che tale trattamento determina una riduzione della sintomatologia dolorosa ed un miglioramento della funzionalità articolare. Sinovial® HL è un ibrido di acidi ialuronici a differente peso molecolare che raggiunge concentrazioni intra-articolari fino a 4 volte superiori rispetto ad altri acidi ialuronici in uso e presenta elevata resistenza nei confronti delle ialuronidasi con permanenza nella cavità articolare molto prolungata nel tempo.
Lo scopo di questo studio pilota è quello di valutare gli effetti del trattamento infiltrativo con Sinovial® HL sulla riduzione del dolore percepito dal paziente e sulla mobilità articolare.
Metodi. Soggetti con rizoartrosi sintomatica diagnosticata clinicamente e confermata all'esame radiologico (grado I-III secondo la scala Eaton-Glickel) sono stati consecutivamente arruolati e sottoposti a 2 infiltrazioni con 1 ml di di Sinovial® HL a distanza di 14 giorni. La valutazione del dolore mediante Visual Analogic Scale (VAS) e della mobilità articolare misurata mediante questionario Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH) sono stati utilizzate come misure di outcome. I pazienti sono stati valutati al basale (T0) e ad uno (T1), tre (T2) e sei (T3) mesi di distanza dalla seconda somministrazione. Nel corso di ogni valutazione sono stati calcolati i punteggi VAS e DASH. L'analisi statistica è stata eseguita con test dei ranghi con segno di Wilcoxon. I dati sono riportati come media ed errore standard (SEM).
Risultati. Sono stati arruolati 12 pazienti (10 F, 2 M) con età media di 63±2 anni. Al basale i punteggi medi delle scale VAS e DASH risultavano 57±5 e 51±8, rispettivamente. Si osservava riduzione significativa della VAS dopo tre e sei mesi rispetto al basale (T1: 47±6; NS; T2: 35±6; p<0.01; T3 41±6; p<0.05) (Fig. 1A). Dalla scala DASH, viceversa, emergeva riduzione significativa dello score rispetto al basale sin dal primo mese (T1: 35±5; T2: 30±3; T3; 30±3; p<0.05 vs T0) (Fig. 1B).
Conclusioni. Il trattamento infiltrativo con Sinovial® HL sembra avere efficacia sia sul dolore percepito dal paziente che sulla funzionalità articolare. Tale beneficio, che in modo interessante appare piuttosto rapido per la funzionalità articolare, ma più tardivo per il dolore, si mantiene per almeno 6 mesi dal trattamento. I risultati di questo studio pilota sono meritevoli di conferma mediante studio clinico più ampio randomizzato controllato.

Keywords: *Rizoartrosi, Acido ialuronico, Terapia infiltrativa.*

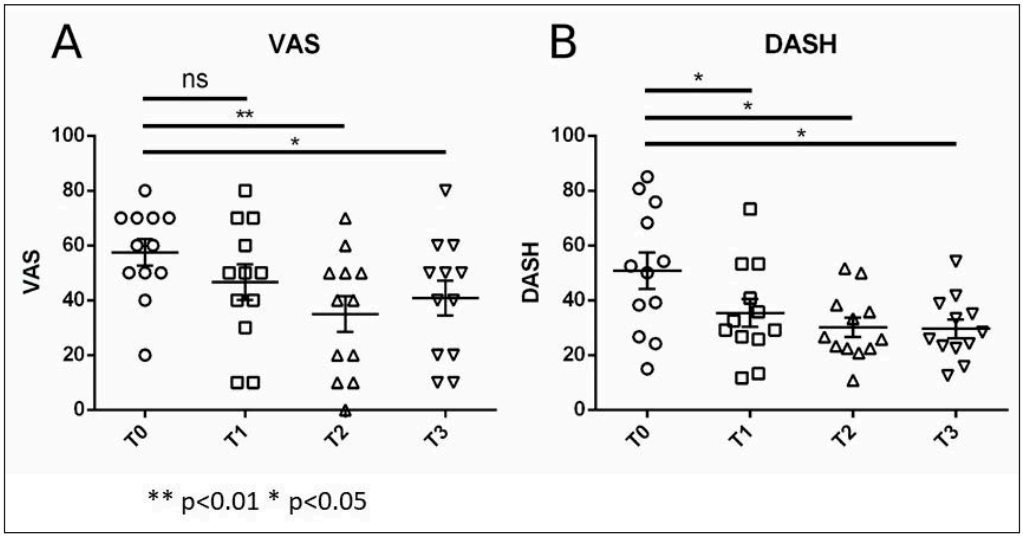


Figura 1

INDEX

LIVELLI DI VITAMINA D ED EFFETTI DEI LIVELLI SIERICI DI 25-IDROSSIVITAMINA D (25OHD) SUL RISCHIO DI FRATTURE NELLO STUDIO CLINICO VERO SU TERIPARATIDE IN CONFRONTO A RISEDRONATO P126

E. Filippi[1], S. Minisola[2], F. Marin[3], D. Kendler[4], P. Geusens[5], C. Zerbini[6], L. Russo[7], S. Greenspan[8], E. Casado[9], A. Fahrleitner-Pammer[10], J. Stepan[11], E. Lespessailles[12], R. Möricke[13], A. Bagur[14], P. Lakatos[15], P. López-Romero[3], J. Body[16]

[1]Eli Lilly Italia SpA, Sesto Fiorentino, Firenze; [2]Sapienza Rome University, Rome; [3]Lilly Research Center Europe, Madrid, Spain; [4]University of British Columbia, Vancouver, Canada; [5]Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands; [6]Centro Paulista de Investigaçao Clínica, Sao Paulo, Brazil; [7]Centro de Analises e Pesquisas Clínicas LTDA, Rio de Janeiro, Brazil; [8]Osteoporosis Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, USA; [9]University Hospital Parc Taulí Sabadell (UAB), Barcelona, Spain; [10]Division of Endocrinology, Medical University of Graz, Graz, Austria; [11]Institute of Rheumatology and Faculty of Medicine 1, Charles University, Prague, Czech Republic; [12]Regional Hospital, University of Orleans, Orleans, France; [13]Institut Präventive Medizin & Klinische Forschung, Magdeburg, Germany; [14]Centro de Osteopatías Comlit, Buenos Aires, Argentina; [15]Semmelweis University Medical School, Budapest, Hungary; [16]CHU Brugmann, ULB, Brussels, Belgium

Scopo del lavoro. VERO è uno studio di 24 mesi, controllato verso trattamento attivo, con endpoint costituiti da fratture, condotto su donne in postmenopausa con ridotta massa ossea e fratture vertebrali (FV) prevalenti. I rischi di nuove FV e di fratture cliniche nelle pazienti randomizzate a ricevere teriparatide (TPTD) si sono ridotti, rispettivamente, del 56% e del 52% (p<0,001 per entrambi) in confronto a risedronato (RIS) (1). Abbiamo analizzato lo stato della 25OHD sierica durante lo studio e l'incidenza di fratture in donne con livelli di 25OH allo screening sufficienti vs insufficienti.

Materiali e Metodi. Sono state randomizzate 1.360 donne e trattate con TPTD o RIS. Le pazienti con livelli sierici di 25OHD <9,2 ng/mL (23 nmol/L) sono state escluse. Le pazienti sono state categorizzate in base ai livelli di 25OHD allo screening: insufficienti (>9,2 ng/ml e <20 ng/ml [50 nmol/L]) o sufficienti (>20 ng/ml). Le pazienti assumevano supplementi di 1 g di calcio e 400-800 UI/die di vitamina D, o 2.000 UI/die in caso di insufficienza di 25OHD allo screening. La 25OHD è stata valutata mediante chemiluminescenza (DiaSorin). L'incidenza di nuove fratture è stata confrontata mediante regressione logistica aggiustata per trattamento, categoria di 25OHD al basale, interazione trattamento-categoria di 25OHD al basale, recente FV clinica e uso recente di bifosfonati.

Risultati. Allo screening, i livelli sierici medi (DS) di 25OHD erano 31,9 (26,4) ng/ml nel gruppo TPTD e 31,5 (19,1) ng/ml nel gruppo RIS. Complessivamente, 233 (17%) donne presentavano livelli insufficienti di 25OHD (media [DS]: 15,7 [3,0] ng/ml). La frequenza del passaggio da livelli di 25OHD sufficienti a insufficienti durante lo studio è stata del 19,1% e del 16,3% nel braccio TPTD contro l'1,8% e l'1,6% con RIS, rispettivamente dopo 3 e 6 mesi. I livelli sierici medi (DS) erano pari a 23,8 (7,7) e 31,9 (9,8) a 3 mesi, e a 24,5 (7,9) e 32,2 (10,4) ng/mL a 6 mesi rispettivamente per TPTD e RIS (differenza tra gruppi: p<0,001).

La riduzione del rischio di nuove FV, fratture cliniche e fratture non vertebrali con TPTD rispetto a RIS non ha mostrato differenze significative in nessuna delle categorie di 25OHD (interazione trattamento-categoria p>0,1). La tabella mostra i dati relativi alle fratture.

Conclusione. Nelle donne in post-menopausa con osteoporosi grave, la terapia con TPTD era associata a livelli di 25OHD inferiori (probabilmente a causa di una maggior conversione di 25OHD in 1,25-di-OHD) in confronto con RIS. Tuttavia, la riduzione del rischio di fratture con TPTD vs RIS non ha mostrato differenze significative nelle donne con livelli di 25OHD al basale sufficienti o insufficienti.

Finanziato da Lilly

Bibliografia

1. Kendler DL, et al. Lancet. 2017.

Keywords: *teriparatide, Fratture vertebrali, Donne in postmenopausa.*

Tabella I - Incidenza di fratture per categorie di 25OHD.

	TPTD (n=680)	RIS (n=680)	OR (IC al 95%) TPTD vs RIS
Fratture vertebrali[a]			
Livelli sufficienti di 25OHD	22 (5,2%)	54 (12,2%)	0,38 (0,22-0,63)[c]
Livelli insufficienti di 25OHD	6 (6,7%)	10 (11,1%)	0,62 (0,22-1,76)
Fratture cliniche[b]			
Livelli sufficienti di 25OHD	24 (4,2%)	52 (9,3%)	0,45 (0,27-0,72)[c]
Livelli insufficienti di 25OHD	6 (5,3%)	9 (7,6%)	0,71 (0,25-2,01)
Fratture da fragilità non vertebrali			
Livelli sufficienti di 25OHD	20 (3,5%)	32 (5,7%)	0,61 (0,35-1,07)[d]
Livelli insufficienti di 25OHD	5 (4,4%)	6 (5,0%)	0,91 (0,28-2,99)

[a]L'incidenza di nuove FV è stata stimata su 516 pazienti nel gruppo TPTD e 533 nel gruppo RIS con radiografie del rachide al basale e al follow-up; [b]FV cliniche più fratture da fragilità non vertebrali; [c]p≤0,001; dp=0,08

INDEX

EFFETTI DI DIFFERENTI SCHEMI DI SUPPLEMENTAZIONE IN VITAMINA D IN DONNE IN POSTMENOPAUSA

P127

R. Colia, S. Berardi, E. Sanpaolo, A. Corrado, A. Trotta, F. Cantatore
S.C. di Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi di Foggia

Introduzione. La Vitamina D esercita diversi effetti di tipo scheletrico ed extra-scheletrico. I livelli circolanti del metabolita idrossilato 25(OH)D sono espressione delle riserve di Vitamina D; per raggiungere la soglia ottimale di 25(OH)D è spesso necessaria una supplementazione. La forma più comune di supplementazione è il metabolita inattivo colecalciferolo (D3) ma una strategia alternativa è il metabolita idrossilato calcifediolo (HyD). Scopo dello studio è valutare gli effetti di diversi schemi di supplementazione Vitaminica D sui livelli sierici di 25(OH)D, PTH, Ca e P e sulla funzionalità muscolare degli arti inferiori in donne in post-menopausa con ipovitaminosi D.
Pazienti e Metodi. Sono state reclutate 60 donne in post-menopausa, di età <65 anni con bassi livelli di 25OHD (8-24 ng/ml). Sono state suddivise in quattro gruppi, ciascuno dei quali prevedeva la supplementazione di 1000 UI/die di Vitamina D con differenti schemi.
1) D3 300.000 UI in unica somministrazione;
2) D3 100.000 UI una volta al mese per tre mesi consecutivi;
3) D3 7.000 UI una volta alla settimana;
4) HyD una volta alla settimana.
Al basale e in seguito ogni 3 mesi, per 12 mesi, sono stati valutati i livelli sierici di 25(OH)D, PTH, calcio e fosforo; al basale ed ogni 15 giorni è stata valutata la forza muscolare con i test Timed Up and Go (TUG) e Sit to Stand.
Risultati. La somministrazione settimanale di HyD induce il più rapido e marcato aumento dei livelli di 25(OH)D rispetto a diversi schemi di somministrazione di D3 (dopo 12 mesi: +384% vs +145%, +220%, 248% dei gruppi 1, 2 3 rispettivamente) evidente già dopo 1 mese. D3 in monosomministrazione è associato ad un incremento più lento di 25(OH)D. È stato osservato un miglioramento della forza muscolare in tutti i gruppi a partire dal primo mese, con un effetto maggiore nel gruppo trattato con HyD settimanale rispetto ai gruppi trattati con D3 (a 12 mesi TUG 6 sec vs 7.3 sec, 7.7 sec, 7.9 sec dei gruppi 1,2,3 rispettivamente; Sit to Stand 16,2 vs 15.4, 15.3, 15.7 dei gruppi 1, 2, 3 rispettivamente). Gli effetti sui livelli di 25(OH)D e sulla forza muscolare sono maggiori nel gruppo trattato con D3 settimanale rispetto ai gruppi D3 mensile o in mono-somministrazione. Non sono state evidenziate differenze inerenti i livelli sierici di PTH, Ca e P nei quattro gruppi.
Conclusioni. La supplementazione con calcifediolo è più efficace e più rapida rispetto alla somministrazione di colecalciferolo nell'indurre l'aumento dei livelli sierici di 25(OH)D. Inoltre, la somministrazione frazionata settimanale di colecalciferolo è più efficace e più rapida rispetto alla monosomministrazione e rispetto alla somministrazione mensile. Livelli circolanti più alti di 25(OH)D sono associati ad un miglioramento della forza muscolare.

Bibliografia
Bishoff-Ferrari HA. JBMR. 2012; 27: 160-9.

Keywords: *Colecalciferolo, Post-menopausa, Calcitriolo.*

INDEX

22 novembre 2018

P128 - P149 SESSIONE POSTER 8

SCLERODERMIA (1)

Moderatori:
E. Battaglia (Catania)*, V. Bruzzese* (Roma)

INDEX

CARDIAC AUTONOMIC MODULATION AT REST AND DURING ORTHOSTATIC STRESS IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

P128

A. Severino[1], G. Dias Rodrigues[2], C. Bellocchi[1], E. Tobaldini[3], N. Montano[3], L. Beretta[1]

[1]Scleroderma Unit, Referral Center for Systemic Autoimmune Diseases, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; [2]Department of Physiology and Pharmacology, Biomedical Institute, Fluminense Federal University, Niterói, Brazil, [3]Department of Internal Medicine, Fondazione IRCSS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Objectives. Autonomic dysfunction is a marker of myocardial involvement in systemic sclerosis (SSc) and heart rate variability (HRV) is impaired in SSc patients (1). The aim of the present study was to investigate autonomic HRV both at rest and during active standing in very early (EaSSc), limited (lcSSc) and diffuse cutaneous (dcSSc) patients.

Methods. Sixty-nine SSc selected as shown in Table I (18 males, 51 females mean age 58 years ±12) and 36 age-matched healthy controls (HC) (13 males, 23 females mean age 57 years ±12) underwent recording of ECG and respiration in supine and orthostatic position. Spectral analysis of HRV identified several oscillatory components: total power (TP) and low frequency (LF) were markers of sympathetic modulation while high frequency (HF) was a marker of vagal modulation. LF/HF was calculated as index of sympatho-vagal balance. Unpaired t-test and ANOVA test were used to compare HRV parameters between the groups.

Results. As shown in Table1, SSc patients had a predominant sympathetic modulation if compared to HC at rest (low TP, HF and high LF and LF/HF). Same results were assessed in SSc subgroups analysis in which parameters of HRV both at rest and in response to orthostatic stress (δORT%), were significantly different in diffuse cutaneous (dcSSc) and limited cutaneous (lcSSc) patients compared to HC (Tab. I).

Conclusion. SSc patients have a decreased vagal and an increased sympathetic response at rest as well as a dampened autonomic response to orthostatic challenge. This autonomic impairment is a marker of dysfunction that occurs in later stages of disease. Furthers studies with a larger cohort of EaSSc need to be performed to better assess autonomic impairment significance and its relation to SSc clinical features.

Table I - Comparison of HRV indexes at rest between SSc ang age-metched healthy control group.

	SSc	HC	p-value
Spectral analysis			
Total power (ms²)	933±1107*	1769±1973	<0.01
LFn (n.u)	57±22. *	38±22	<0.001
HFn (n.u)	34±19*	57 ±21	<0.001
LF/HF	3.27 ±4.23*	1.12 ±1.60	<0.001

HFun: high frequency normalized unity; LFun: low frequency normalized unity

Clinical features of systemic sclerosis patients.

	All SSc	DcSSc	LcSSc	EaSSc	p-value
N	69	18	39	12	-
Age (years)	58 ±12	58 ±12	59 ±12	54 ±8	0.32
Gender (M/F)	18/51	7/11	9/30	2/10	-
SBP (mmHg)	119 ±12	122 ±18	118 ±18	120 ±10	0.53
DBP (mmHg)	73 ±7	75 ±7	72 ±8	76 ±6	0.23
SSc duration (years)	11 ±8	14 ±10	12 ±7	7 ±6*	0.04
Controlled hypertension n (%)	14 (20%)	3 (17%)	6 (18%)	2 (16%)	-
Antibodies					
Anti-Scl-70+	20/29%	8/44%	11/28%	1/8%	-
ACA+	31/45%	2/11%	21/54%	8/67%	-
Spirometry					
FVC	3.00 ±1.07	2.64 ±1.01	2.88±0.99	3.85±0.99*,#	0.01
DLCO SB (ml/mmHg/min)	16.26 ±24.70	10.94 ±6.12	17.84 ±31.13	18.27 ±11.59	0.70
DLCO SB/VA (ml/mmHg/min/L)	4.80 ±9.85	9.38 ±20.45	3.32 ±1.58	3.83 ±1.05	0.21
Echocardiography					
EF (%)	63 ±6	61 ±6	64 ±5	63 ±4	0.20
TPSE (mm)	22 ±4	21 ±3	21 ±4	24 ±5	0.18
PAPs (mmHg)	34 ±14	35 ±17	35 ±14	28 ±5	0.31

SBP: systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Anti-Scl-70+: Anti-topoisomerase I; ACA+: Anti-centromere antibodies positive; FVC: forced vital capacity; DLCO SB: Diffusing capacity for carbon monoxide; DLCO SB/VA: Diffusing capacity corrected for alveolar volume; EF: Ejection fraction; TPSE: Tricuspid plane systolic excursion; PAPs: Mean pulmonary artery pressures CRP: C Reactive Protein; ESR: Erythrocyte sedimentation rate; ANOVA one-way for independent measures and Tukey post-hoc test; *differences from DcSSc, #differences from LcSSc. α<0.05.

References

1. Cozzolino D, et al. Rheumatology (Oxford). 2002; 41: 586-8.

Keywords: *Sclerodermia, Disfunzione autonomica, Heart rate variability.*

ESORDIO DELLA SCLEROSI SISTEMICA "SINE SCLERODERMA" IN PAZIENTE CON SCLEROSI MULTIPLA: COMUNE PREDISPOSIZIONE AUTOIMMUNITARIA, ASSOCIAZIONE INDIPENDENTE O INDOTTA DA BETA-INTERFERON? P130

G. Abignano[1], G.A. Mennillo[1], T. Carbone[1], V. Pafundi[2], A.A. Padula[1], S. D'angelo[1]
[1]Istituto Reumatologico Lucano (IReL), Dipartimento Reumatologico Lucano, Ospedale San Carlo, Potenza;
[2]Laboratorio di Immunopatologia, Ospedale San Carlo, Potenza

Scopo del lavoro. La coesistenza tra sclerosi multipla (SM) e sclerosi sistemica (SSc) è rara. Tale associazione può essere interpretata come fatto occasionale o come una relazione tra le due patologie, presentandosi più frequentemente la SM per prima e successivamente la SSc. Nel secondo caso, sulla base dei dati disponibili in letteratura, è possibile ipotizzare che i farmaci impiegati nel trattamento della malattia neurologica possano avere un ruolo patogenetico nello sviluppo della SSc. In letteratura sono stati già descritti alcuni casi di SSc, insorti in pazienti con diagnosi di SM dopo trattamento con Interferon (IFN). Obiettivo del presente lavoro è descrivere un caso clinico caratterizzato dalla comparsa di un particolare sottotipo clinico ed anticorpale di SSc, successiva al trattamento con β-IFN in paziente con SM.
Caso Clinico. Paziente di anni 42 affetta da SM, forma "relapsing-remitting", esordita nel 2005 (età 30 anni), dopo il parto, con la comparsa di disturbi della deambulazione e della sensibilità a carico dei quattro arti. La SM era stata diagnosticata nel Maggio 2014, in ambito neurologico, sulla base delle immagini di RMN encefalo e midollo. Gli ANA, eseguiti in tale occasione, con tecnica di immunofluorescenza indiretta, risultavano assenti. Dopo un iniziale tentativo terapeutico con boli di steroidi, ad inizio Ottobre 2014, si introduceva terapia con β-IFN. Nel mese di Ottobre 2015 compariva fenomeno di Raynaud necrotizzante alle dita delle mani. La paziente giungeva all'osservazione reumatologica nel mese di Febbraio 2016. In tale occasione eseguiva videocapillaroscopia periungueale con riscontro di "scleroderma pattern", mentre esami di laboratorio evidenziavano ANA positività con titolo 1:1280, pattern nucleolare, e anti-Th/To positività (immunoblotting). L'esame obiettivo evidenziava uno score di Rodnan modificato =0 ed assenza di "puffy fingers" mentre esami strumentali escludevano coinvolgimento di organi interni. Veniva posta diagnosi di Sclerosi Sistemica sine scleroderma. Dopo aver sospeso il trattamento con β-IFN, si introduceva terapia con calcio antagonisti, iloprost ev, bosentan ed antiaggregante piastrinico con risoluzione delle ulcere. Nel follow-up entrambe le condizioni sono rimaste stazionarie.
Conclusioni. Il caso riportato descrive un particolare sottotipo clinico ed anticorpale di SSc, successivo al trattamento con β-IFN, non riportato in studi precedenti. Nel caso descritto, pur non potendo escludere una casualità della coesistenza delle due condizioni, la sequenza temporale degli eventi, nonché la positivizzazione degli ANA dopo circa un anno dall'inizio del trattamento con β-IFN supportano l'ipotesi di un possibile ruolo scatenante della terapia. A sostegno di tale ipotesi, studi recenti hanno dimostrato l'attivazione del sistema IFN ("IFN signature") nel sangue e nelle biopsie cutanee di pazienti con SSc, suggerendone un possibile ruolo patogenetico. Inoltre gli elevati livelli di IFN, che correlano con la sclerosi cutanea e l'attività di malattia, suggeriscono anche un ruolo potenziale come biomarcatori e promettenti targets terapeutici.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Sclerosi multipla, Interferone.*

IMPEGNI D'ORGANO NEI PAZIENTI SCLERODERMICI SCL70 POSITIVI CON FORMA CUTANEA LIMITATA

P131

E. Zanatta, P. Polito, M. Favaro, M. Tonello, F. Oliviero, F. Schiavon, A. Doria, F. Cozzi
U.O.C. di Reumatologia, Università di Padova

Scopo del lavoro. Nella sclerosi sistemica (SSc) l'anticorpo specifico anti-topoisomerasi-I (SCl70) si associa classicamente alla forma cutanea diffusa (SCl70-dSSc) e l'anticentromero (ACA) alla forma limitata (ACA-lSSc); vi è tuttavia una popolazione di pazienti con positività antiScl70 e forma cutanea limitata (SCl70-lSSc). Scopo del nostro studio è stato valutare la prevalenza dei diversi impegni d'organo nei tre gruppi di pazienti con SCl70-dSSc, ACA-lSSc e SCl70-lSSc.
Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su 260 pazienti seguiti nell'UOC di Reumatologia dell'Università di Padova: 150 appartenevano al subset ACA-lSSc, 58 a SCl70-dSSc e 52 a SCl70-lSSc. I parametri clinici e bioumorali di impegno d'organo sono stati valutati in un follow-up medio di 15 anni. L'impegno polmonare è stato definito dalla presenza di fibrosi interstiziale alla TAC ad alta risoluzione; l'impegno cardiaco primitivo da almeno una delle seguenti alterazioni: aritmie rilevanti e/o di disturbi della conduzione all'ECG, disfunzione sistolica o diastolica all'Ecocardiogramma (FE<55% ed E/A <0.75, rispettivamente), versamento pericardico; l'impegno gastroenterico da almeno uno dei seguenti sintomi: reflusso G-E, distensione addominale, stipsi, diarrea. Come impegno articolare sono state considerate artralgie persistenti, artrite e/o scrosci tendinei all'obiettività clinica. Tra gli indici bioumorali sono stati considerati rialzo degli indici di flogosi (persistente in più di 5 determinazioni, in assenza di eventi infettivi concomitanti), anemia e ipergammaglobulinemia. È stata inoltre valutata la presenza di ulcere digitali ricorrenti.
Risultati. I risultati ottenuti sono riportati in Tabella. I pazienti con SCl70-lSSc presentavano un impegno polmonare ed articolare più frequente rispetto ai pazienti con ACA-lSSc (p<0.005), e meno frequente rispetto a SCl70-dSSc (p<0.005). In confronto ai pazienti con SCL70-dSSc, nei pazienti con SCl70-lSSc è stata riscontrata anche una minore frequenza di impegno cardiaco e di ulcere digitali (p<0.0001). I pazienti con SCl70-lSSc presentavano l'impegno gastrointestinale in una minor percentuale di casi rispetto a SCl70-dSSc e ACA-lSSc. Infine, i pazienti con SCl70-dSSc presentavano più di frequente anemia, rialzo persistente degli indici di flogosi ed ipergammaglobulinemia rispetto a SCl70-lSSc e ad ACA-lSSc (p<0.001).
Conclusioni. I risultati del nostro studio, relativi ad un follow-up molto prolungato, suggeriscono che i pazienti SCl70-lSSc costituiscono un subset di malattia a sé stante caratterizzato da una minor frequenza di impegni viscerali rispetto ai pazienti SCl70-dSSc. Inoltre, nei pazienti SCl70-lSSc parametri bioumorali di attività di malattia sono risultati meno frequentemente alterati rispetto al subset SCl70-dSSc.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Impegno d'organo, Subset di malattia.*

Tabella I - Caratteristiche demografiche, cliniche e parametri bioumorali nei 3 gruppi di pazienti.

	TOT paz (260)	SCL70-lSSc (52)	SCL70-dSSc (58)	ACA-lSSc (150)	p*
Donne, anni	240	45 (91.8)	48 (82.8)	140 (93)	0.250
Età, anni	62 (10)	56.7 (15.2)β	57.7 (15.2)α	66.2 (13.6)	<0.0001
Durata di malattia	17.4 (10.4)	14.4 (10.8) β	15.3 (9.6)	19.1 (10.4)	0.006
Impegno polmonare (ILD)	76 (29.2)	24 (50) βγ	47 (85.7)	5 (3)α	0.0001
Impegno cardiaco	41(19.1)	5 (10.2)γ	22 (40)	14 (12.6) α	0.0001
BEV	34(13.1)	5 (9.6) γ	21 (39.6)	8 (7.2)α	0.0001
Blocchi di conduzione	27(10.4)	4(8.2)	12(21.4)	11(10)	0.063
Versamento pericardico	22(8.4)	5 (10.2)	7 (12.5)	10 (9.0)	0.780
Disfunzione diastolica	4(1.54)	0 (0)	3 (5.5)	1 (0.9)	0.178
FE (%)	63.5(6)	63.3(6.6)	63.4(6)	63.8(8.3)	0.917
Impegno gastroenterico	163(62.7)	32 (65.3) β	41 (73.2)	90 (81.8)	0.070
Ulcere digitali	81(31.2)	14 (28.6)γ	39 (69.6)	28 (25.5)α	0.0001
Impegno articolare	97(37.3)	21(42.9)γ αβ	50 (89)	26 (23.6) α	0.0001
Artralgie	100(38.4)	24 (49) γ β	50 (83.9)	30 (27.3)α	0.0001
Artrite	33(12.7)	8 (16.3) β	18 (31.1)	7 (6.4)α	0.0001
Anemia	53(20.4)	6 (12.8)γ	35 (66)	12 (11)α	0.0001
Ipergγ-globulinemia	30(11.5)	2 (4.1)γ	24 (42.9)	4 (3.7)α	0.0001
PCR >6 mg/l	51(19.6)	10 (20.4)γ	32 (57.1)β	9 (8.3)α	0.0001
VES > 20 mm/h	50(19.2)	8 (16.3)γ	33 (58.9)	9 (8.3) α	0.0001

*test ANOVA e analisi post-HOC con test di Bonferroni
Valori espressi come media (ds) per le variabili continue, num(%) per le variabili categoriali
α= p<0.005; confronto tra ACA-lcSSc e SCl70-dSSc
β= p<0.005; confronto tra ACA-lcSSc e SCl70-lSSc
γ= p<0.005; confronto tra SCl70-lcSSc e SCl70-dSSc

INDEX

SCREENING DELL'IPERTENSIONE ARTERIOSA POLMONARE IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA UTILIZZANDO L'ALGORITMO DETECT

P132

L. Urso[1], F. Cacciapaglia[1], E. Praino[1], F. Montini[1], S. Lopriore[1], E. De Tommasi[2], C. D'Agostino[2], F. Iannone[1]
[1]U.O. Reumatologia, Dipartimento Emergenza e Trapianto di Organi; Università di Bari; [2]U.O. Cardiologia Ospedaliera; A.O.U.C. Policlinico di Bari

Scopo del lavoro. L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) è una complicanza che si presenta in circa il 10% dei pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc); tale condizione è associata a prognosi severa, rappresentando una delle principali cause di morte nei pazienti sclerodermici (1). Lo studio DETECT ha proposto un nuovo algoritmo per la diagnosi precoce di PAH in pazienti con SSc (2), ma i dati riguardanti la performance di tale algoritmo in contesto di real life sono ancora scarsi.
Lo scopo di questo studio prospettico mono-centrico è quello di utilizzare l'algoritmo DETECT quale metodica di screening per la PAH, in modo tale da inviare precocemente i pazienti verso l'esecuzione del cateterismo cardiaco destro (RHC).
Pazienti e Metodi. Tra Gennaio 2017 e Gennaio 2018 sono stati arruolati 93 pazienti (F/M 75/8, età media 62,3±13,7 anni) con diagnosi di SSc secondo i criteri classificativi ACR/EULAR del 2013 (3). Tali pazienti sono stati valutati applicando l'algoritmo DETECT; successivamente il RHC è stato eseguito secondo parere clinico come indicato nelle Linee Guida ESC/ERS (4).
Risultati. Utilizzando l'algoritmo DETECT per 37/93 (39,8%) pazienti è stata raccomandata l'esecuzione di un RHC; al contrario 19/93 (20,4%) pazienti sono risultati eleggibili secondo le Linee Guida ESC/ERS. Il RHC ha poi confermato la presenza di PAH in 11 (11,8%) pazienti, dimostrando buona accuratezza dell'algoritmo DETECT (Sens. 100%, Spec. 68%, VPN 100%).
Conclusioni. L'algoritmo DETECT è un utile strumento utilizzabile nella pratica clinica per individuare pazienti con sospetta PAH. In particolare in caso di negatività del test, la diagnosi di PAH risulta improbabile.

Bibliografia

1. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metanalysis of 5 studies. J Rheumatol. 2010; 37: 2290-8.
2. Coghlan JC, Denton CP, Grünig E, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1340-9.
3. Van der Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum. 2013; 65: 2737-47.
4. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J. 2016; 37: 67-119.

Keywords: *DETECT, Ipertensione polmonare, Sclerosi sistemica.*

INDEX

MONOCITI/MACROFAGI CIRCOLANTI CON FENOTIPO IBRIDO M1M2 IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA E DANNO POLMONARE

P133

M. Cutolo[1], A.C. Trombetta[1], V. Tomatis[1], S. Paolino[1], C. Pizzorni[1], V. Smith[2], P. Contini[3], P. Montagna[1], R. Brizzolara[1], S. Soldano[1]

[1]Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, Università di Genova, [2]Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Universitario di Ghent, Università di Ghent, Belgium; [3]Laboratorio di Immunologia Clinica, Università di Genova

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune caratterizzata da alterazioni del sistema immunitario, danno vascolare e fibrosi tissutale (1). La malattia polmonare interstiziale correlata alla SSc (ILD) rappresenta oggi la causa principale di mortalità (2).
I monociti/macrofagi sembrano avere un ruolo chiave nella SSc-ILD. È interessante notare che la categorizzazione dei fenotipi monocito/macrofagici in classicamente (M1) e alternativamente attivati (M2) è attualmente in revisione (3).
Lo scopo è stato di valutare se il fenotipo M1-M2 circolante potesse essere un fattore patogeno e/o un biomarcatore per l'ILD secondaria a SSc. Perciò, abbiamo sviluppato un'ampia caratterizzazione fenotipica dei monociti/macrofagi circolanti nei pazienti con SSc e valutato le relazioni con i parametri di danno polmonare.
Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio su 55 pazienti consecutivi affetti da SSc (50 donne/5 uomini, età media 63±13 anni, 36 con forma di malattia cutanea diffusa e 19 con malattia cutanea limitata). In tutti i pazienti sono stati eseguiti test clinici e strumentali richiesti per il follow-up della SSc e in particolare: tomografia computerizzata polmonare, test di funzionalità polmonare con valutazione della capacità di diffusione del monossido di carbonio (DLCO%), ecocardiografia Doppler con stima della pressione sistolica dell'arteria polmonare (sPAP), pro-ormone del peptide natriuretico cerebrale. La caratterizzazione mediante citometria a flusso dei monociti/macrofagi circolanti è stata eseguita utilizzando marcatori di superficie attribuiti sia a cellule M1 che M2. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati test non parametrici ed è stato considerato statisticamente significativo un valore di p inferiore a 0,05.

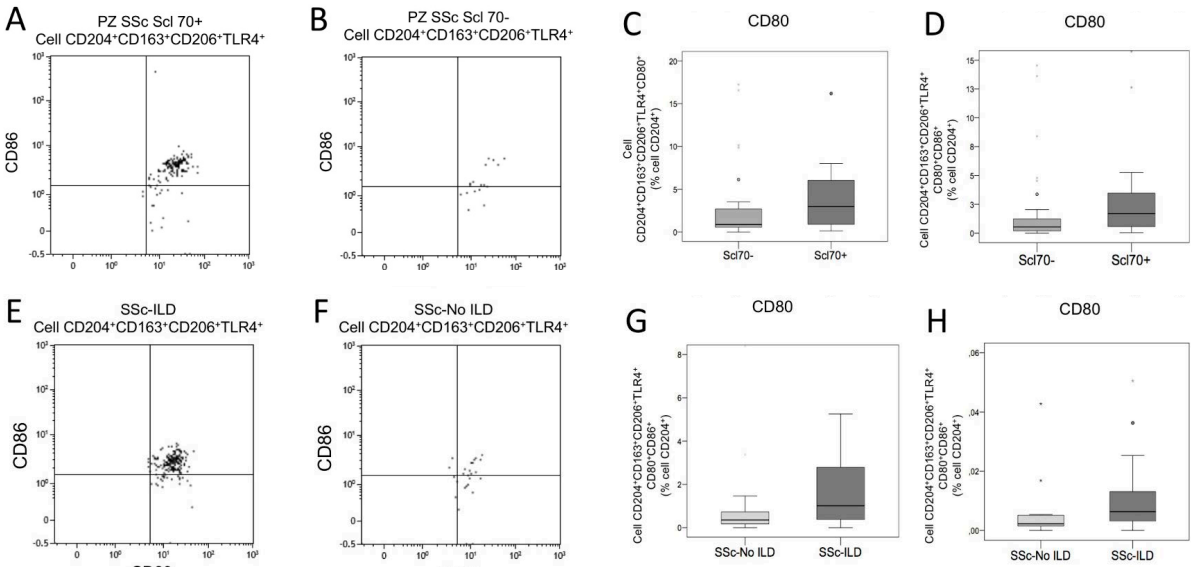
Risultati. I sottogruppi di monociti/macrofagi a fenotipo ibrido M1M2 hanno mostrato percentuali più elevate nei pazienti positivi per l'anticorpo anti-topoisomerasi, un noto predittore di coinvolgimento polmonare (Fig. 1A, B, C, D).
È stata identificata una percentuale maggiore di cellule circolanti positive sia per CD204, CD163, CD206 (marcatori M2) che TLR4, CD80, CD86 (marcatori M1), nei pazienti affetti da ILD secondaria a SSc e con una più alta pressione arteriosa polmonare sistolica (Fig. 1E, F, G, H). Percentuali più alte di M1M2 circolanti hanno mostrato una correlazione lineare negativa con la DLCO%. Un rapporto capacità vitale forzata (FVC)/DLCO superiore a 1,5 correlava con percentuali di cellule ibride circolanti più elevate.
Conclusioni. Il presente studio mostra, attraverso un approfondito studio dei marcatori di superficie tramite cito-fluorimetria, che la percentuale di cellule miste M1M2 circolanti è significativamente correlata con la positività dell'anticorpo anti-topoisomerasi, con i parametri clinici della ILD e la sPAP in corso di SSc, aprendo la strada alla ricerca sul loro possibile ruolo come elementi patogeni o biomarcatori per il coinvolgimento polmonare da SSc.

Bibliografia

1. Cutolo M, et al. Nat Rev Rheumatol. 2015; 11: 569-71.
2. Steen VD, et al. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 940-4.
3. Christmann RB, et al. Arthritis Rheumatol. 2014; 66: 714-25.

Keywords: *Fenotipo monocito/macrofagico, Interstiziopatia polmonare, Ipertensione polmonare.*

Figura 1



INDEX

EVALUATION OF CLINICAL SYMPTOMS AND SKIN BLOOD PERFUSION IN PATIENTS WITH RAYNAUD'S PHENOMENON TREATED WITH AMINAPHTONE ASSOCIATED WITH DIFFERENT TREATMENT BACKGROUNDS

P134

M. Patanè, B. Ruaro, C. Pizzorni, E. Gotelli, J. Alsheyyab, E. Alessandri, M. Cutolo, A. Sulli
Division of Clinical Rheumatology, Dep. of Internal Medicine, University of Genova, San Martino Polyclinic Hospital, Genova

Objectives. Aminaphtone is a vasoactive drug that was recently demonstrated to improve both clinical symptoms of Raynaud's phenomenon (RP) and peripheral blood perfusion (BP) in patients with either primary or secondary RP to systemic sclerosis (SSc) (1-2).
The aim of this study was to evaluate possible interferences of different treatment backgrounds on both RP related to clinical symptoms and skin BP in patients treated with aminaphtone, during a six-month follow-up.
Methods. Forty-six patients with active RP were enrolled during routine clinical assessment after informed consent (11 primary RP, mean age 49±19 SD years, mean RP duration 6±3 years; and 35 secondary RP to systemic sclerosis, mean age 61±17 years, mean RP duration 11±9 years). Aminaphtone was orally administered 75 mg twice daily in addition to current treatments, and all patients were on a stable drug regimen for at least two months, which remained unmodified during the follow-up. All patients were taking cardiaoaspirin. Six groups of treatment backgrounds were identified:
1) hydroxychloroquine (2 patients);
2) methotrexate (3 patients);
3) colchicine (5 patients);
4) cyclosporine A (6 patients);
5) mycophenolate (6 patients);
6) proton-pomp inhibitors (12 patients);
7) no further treatments (12 patients).
Raynaud's condition score (RCS) and both frequency and duration of Raynaud's attacks were assessed at the same time. Blood perfusion was measured by Laser Speckle Contrast Analysis (LASCA) (3) at the level of fingertip, periungual areas, dorsum and palm of hands, and face at baseline (T0), after one (T1), four (T4), twelve (T12) and twentyfour (T24) weeks of treatment. Statistical analysis was performed by non-parametric tests.
Results. During aminaphtone treatment, a progressive statistically significant increase of blood perfusion, as well as an improvement of RP clinical symptoms (decrease of RCS, frequency and duration of RP attacks/day), were observed in all above reported seven groups of RP patients with different treatments backgrounds from T0 to T12 in all skin areas ($p<0.01$). There were no statistically significant difference between the seven groups of patients concerning skin BP at different times ($p=0.60$). The results were similar in both primary and secondary (SSc) RP patients ($p=0.40$). Aminaphtone administration had to be stopped in 2 patients due to headache, and one patient was lost during follow-up.
Conclusions. This study demonstrates that the increase of skin blood perfusion and the improvement of RP clinical symptoms is not influenced by different treatment backgrounds in RP patients treated with aminaphtone. These preliminary results should be further confirmed by a randomized blind clinical trial.

References

1. Parisi S, et al. Am J Int Med. 2015; 3: 204-9.
2. Ruaro B, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76 (Suppl. 2): 897.
3. Ruaro B, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1181-5.

Keywords: *Aminaphtone, Raynaud phenomenon, Blood perfusion.*

INDEX

SELEXIPAG E IL SUO METABOLITA ATTIVO (ACT333679) CONTRASTANO L'ATTIVITÀ PRO-FIBROTICA DEI FIBROBLASTI CUTANEI DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P135

S. Soldano[1], P. Montagna[1], B. Ruaro[1], R. Brizzolara[1], A.C. Trombetta[1], S. Scabini[2], E. Stratta[2], A. Parodi[3], C. Corallo[4], S. Paolino[1], C. Pizzorni[1], A. Sulli[1], M. Cutolo[1]

[1]Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, Dipartimento Medicina Interna, Università di Genova, Policlinico San Martino, Genova; [2]Oncologia Chirurgica, Dipartimento di Chirurgia, IRCCR Policlinico San Martino, Genova; [3]Dermatologia, Dipartimento Scienze della Salute, Università di Genova, Policlinico San Martino, Genova; [4]Unità di sclerodermia, Dip. di Medicina, Chirurgia e Neuroscienze, Università di Siena

Scopo del lavoro. Nella sclerosi sistemica (SSc), i miofibroblasti, cellule caratterizzate dall'espressione di α-smooth muscle actin (αSMA), svolgono un'attività pro-fibrotica fondamentale, determinata dalla loro capacità di over-produrre proteine della matrice extracellulare (ECM), principalmente collagene 1 (COL1) e fibronectina (FN) (1). L'attività pro-fibrotica risulta in parte mediata da un segnale intracellulare che coinvolge l'attivazione di mediatori quali Erk1/2 e Akt (1). Selexipag e il suo metabolita attivo (ACT333679) sono agonisti del recettore IP delle prostacicline, principalmente utilizzati per il trattamento della ipertensione arteriosa polmonare con un effetto vasodilatatore (2).
Lo studio ha valutato la capacità del selexipag e ACT333679 di ridurre l'attività pro-fibrotica di fibroblasti SSc in coltura, analizzando anche le molecole coinvolte nella via di segnalazione intracellulare Erk1/2 e Akt.
Materiali e Metodi. Fibroblasti isolati da cute di 6 pazienti SSc (età media 63±13 anni) e 4 soggetti sani (HSs, età media 57±8 anni), dopo approvazione del Comitato Etico e firma del consenso informato, sono stati mantenuti in coltura fino al 3° passaggio in RPMI al 10% di siero fetale bovino (FBS). Per gli esperimenti in vitro, i fibroblasti SSc sono stati mantenuti in RPMI al 5% di FBS senza alcun trattamento, o trattati con diverse concentrazioni di selexipag (da 0,3 μM a 30 μM) o ACT333679 (da 0,1 μM a 10 μM) per 48 ore. Fibroblasti HS sono stati mantenuti in RPMI 5% e utilizzati come controlli.
L'espressione genica e proteica di αSMA, proteina specifica dei fibroblasti (S100A4), COL1 e FN è stata analizzata mediante qRT-PCR e Western blotting (WB).
La fosforilazione di Erk1/2 e Akt è stata valutata mediante WB nei fibroblasti SSc non trattati e trattati con ACT333679 per 15 e 30 minuti e 48 ore. L'analisi statistica è stata effettuata mediante test non-parametrico Mann-Whitney.
Risultati. I fibroblasti SSc erano caratterizzati dalla over-espressione di αSMA e dall'aumento della sintesi di COL1 e FN rispetto ai fibroblasti HS.
Nei fibroblasti SSc, selexipag e ACT333679 hanno significativamente ridotto la sintesi proteica e l'espressione genica di αSMA, S100A4 e COL1, principalmente alle concentrazioni di 3μM e 0,3μM per selexipag e di 1 μM e 0,1 μM per ACT333679 ($p<0,5$), mentre la FN è stata down-regolata solamente a livello proteico ($p<0,05$) rispetto ai fibroblasti SSc non trattati.
ACT333679 ha ridotto significativamente la fosforilazione di Erk1/2 e Akt nei fibroblasti SSc già dopo 30 minuti di trattamento, e questo effetto si manteneva anche dopo 48 ore rispetto ai fibroblasti SSc non trattati ($p<0.05$).
Conclusioni. Questi risultati indicano come selexipag e ACT333679 interferiscono con l'attività pro-fibrotica di fibroblasti/miofibroblasti SSc cutanei, probabilmente attraverso la down-regolazione dell'attivazione di Erk1/2 e Akt, molecole che ne mediano l'attività pro-fibrotica.

Bibliografia

1. Distler JHW, et al. Arthrit Rheumatol. 2107; 69: 257-67.
2. Gatfield J, et al. J Pharmacol Exp Ther. 2017; 362: 186-99.

Keywords: *SSc fibrosis, Prostacyclin receptor agonists, Myofibroblast activity.*

INDEX

IMPATTO DELL'INQUINAMENTO AMBIENTALE SULLA GRAVITÀ DEL FENOMENO DI RAYNAUD SECONDARIO A SCLEROSI SISTEMICA

P136

T. Schioppo[1], V. Bollati[2,3], S. Iodice[2,3], O. De Lucia[1], A. Murgo[1], F. Ingegnoli[1,2]
[1]Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano; [2]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; [3]EPIGET Lab, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Il fenomeno di Raynaud (fR) è la più frequente e precoce manifestazione della sclerosi sistemica (SSc). Il fR è considerato dai pazienti con SSc il secondo sintomo più fastidioso associato alla malattia. È stato ampiamente descritto che il fR è scatenato da fattori ambientali quali i cambiamenti di temperatura e l'esposizione stress e/o al fumo di sigaretta. Attualmente non vi sono dati su quanto l'inquinamento ambientale, in particolare le cosiddette polveri sottili, possa influenzare la gravità del fR in corso di SSc. Lo scopo del nostro lavoro è indagare l'eventuale associazione tra il particolato atmosferico con un diametro inferiore a 10 µg/m³ (PM10) o il biossido di azoto (NO2) e la gravità del fR secondario a SSc.

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati pazienti consecutivi affetti da SSc residenti in Lombardia ed afferenti al nostro centro. Al momento della visita la gravità del fR è stata valutata con una scala analogica visiva (VAS) chiedendo al paziente di considerare il numero e la durata degli attacchi, la presenza di intorpidimento, dolore, bruciore o formicolio. Abbiamo applicato un modello di regressione ordinale multivariata, corretto per sesso, tipo di terapia, variante cutanea, stato di salute generale e stagione, al fine di valutare l'associazione tra l'esposizione a breve termine a PM10 o NO2 e la gravità del fR. Le concentrazioni giornaliere di PM10 e NO2 provengono dal database dall'Agenzia Regionale per la Protezione dell'Ambiente (ARPA) della Regione Lombardia e sono state usate per calcolare l'esposizione a breve termine di ogni paziente nella propria area di residenza per i giorni precedenti la valutazione e a Milano per il giorno della visita. Abbiamo valutato l'esposizione a PM10 e NO2 (medie giornaliere) del giorno della valutazione e nei 7 giorni precedenti nonché le medie cumulate del giorno della visita ed il precedente fino ai 7 giorni precedenti (lag0-1-lag0-7).

Risultati. 87 pazienti consecutivi con fR secondario a SSc sono stati arruolati tra settembre 2016 e febbraio 2017. Le principali caratteristiche della popolazione sono riportate nella tabella I.

La gravità del fR è risultata associata ad incrementi del PM10 fino ai 3 giorni precedenti la valutazione e alla media cumulata fino a 7 giorni precedenti. L'impatto più significativo si è osservato per il PM medio cumulato dei tre giorni precedenti la valutazione: la gravità del fR peggiora del 42% all'aumentare di 10 µg/m³ del PM10 (OR-PM10, lag0-3=1.42; 95%CI: 1.14-1.76; Figura 1). La gravità del fR non è risultata associata con l'aumento del NO2.

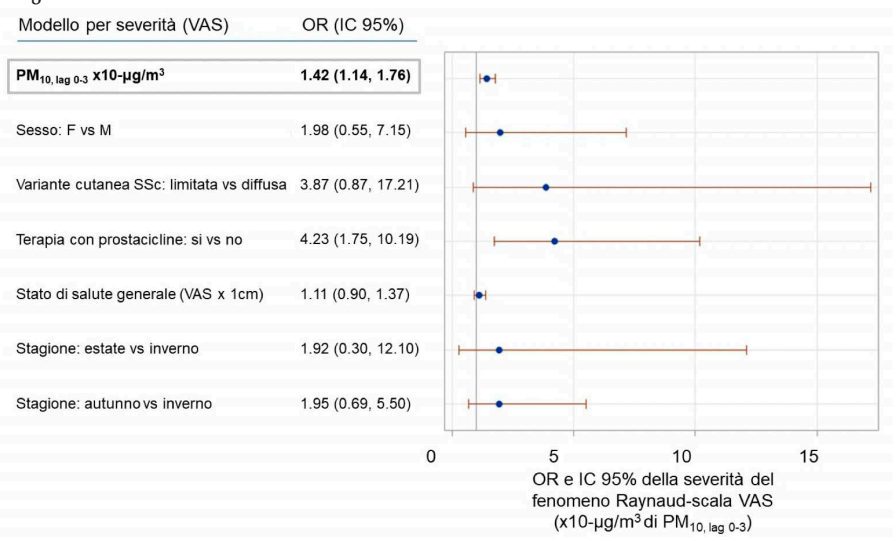
Conclusioni. Per la prima volta abbiamo descritto l'associazione tra il PM10 e la gravità del fR secondario a SSc. Questi risultati sottolineano l'importanza dell'esposizione ai fattori ambientali nella patogenesi e nel decorso delle malattie reumatiche.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Fenomeno di Raynaud, Inquinamento atmosferico.*

Tabella I

Caratteristiche	n=87
Sesso, n (%)	
Femmine	77 (88.5)
Maschi	10 (11.5)
Età mediana, (q1-q3)	64 (53-71)
Mediana degli anni dalla diagnosi, (q1-q3)	14 (7-21)
Mediana dello stato di salute generale VAS, cm, (q1-q3)	7 (5-8)
Mediana della severità del fenomeno Raynaud VAS, cm, (q1-q3)	5 (2-7)
Variante cutanea di malattia, n (%)	
Diffusa	9 (10.3)
Limitata	78 (89.7)
Terapia con prostacicline, n (%)	38 (43.7)

Figura 1



INDEX

LONG TERM EVALUATION OF NAILFOLD CAPILLARY NUMBER, PERIPHERAL BLOOD PERFUSION AND DERMAL THICKNESS IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS: A 5 YEARS FOLLOW-UP

P138

M. Pendolino, B. Ruaro, A. Sulli, C. Pizzorni, S. Paolino, A.C. Trombetta, J. Alsheyyab, M. Cutolo
Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, DiMI, University of Genoa, San Martino Polyclinic, Genoa

Objectives. The aim of this study was to evaluate the changes of BP and DT, during a follow-up of 5 years, in SSc patients with persistent "Late" NVC pattern at baseline, as well as to confirm the correlations among microvascular damage extent, absolute nailfold capillary number (CN), BP and DT, during the follow-up.
Methods. Twenty-four female patients affected by SSc according to the LeRoy criteria (4) (mean age 63±4 SD years, mean disease duration 6±4 years), with "Late" NVC pattern of microangiopathy at baseline (T0), were enrolled and followed for five years (T5). Laser speckled contrast analysis (LASCA), skin high frequency ultrasound (US), modified Rodnan skin score (mRSS), and nailfold videocapillaroscopy (NVC) were annually performed. Blood perfusion (BP), assessed by LASCA at the level of fingertips, periungual areas, dorsum and palm of both hands, was calculated as perfusion units (PU) (1-3).
Dermal thickness (DT) was assessed by both mRSS and US in the same above reported areas (5). The microangiopathy evolution score (MES) and the CN per linear millimetre at first distal row were evaluated by NVC (6, 7). Patients were receiving a wide range of drugs, including vasodilators, immunosuppressive agents and endothelin receptor antagonists. Statistical analysis was performed by non parametric tests.
Results. A progressive statistically significant decrease of both BP ($p<0.0001$) and nailfold CN ($p<0.0001$) values was observed from T0 to T5 at the level of all areas, as well as a progressive statistically significant increase of DT ($p<0.0001$), mRSS ($p<0.0001$) and MES ($p=0.01$) values. The progressive decrease of BP positively correlated over time with the worsening of nailfold CN ($p=0.03$, $r=0.62$), MES ($p=0.05$, $r=0.62$), mRSS ($p=0.002$, $r=0.72$) and DT ($p=0.002$, $r=0.64$).
Conclusions. Microvascular damage with progressive reduction of nailfold capillary number was found, in a five-year follow-up, associated with progressive functional microvascular damage and DT worsening in the present cohort of SSc patients showing a persistent "Late" NVC pattern.

References

1. Ruaro B, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 1181-5.
2. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 247-51.
3. Ruaro B, et al. Microvasc Res. 2017; 115: 28-33.
4. LeRoy EC, et al. J Rheumatol. 2001; 28: 1573-1576.
5. Sulli A, et al. Arthritis Research & Therapy. 2017; 19: 61.
6. Cutolo M, et al. Rheumatology. 2004; 43: 719-26.
7. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 885-7.

Keywords: *Systemic sclerosis patients, Nailfold capillary number, Peripheral blood perfusion.*

INDEX

VALUTAZIONE DELLO SPESSORE CUTANEO CON L'ECOGRAFIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA TRATTATI CON IL BOSENTAN

P139

B. Ruaro, A. Sulli, C. Pizzorni, E. Alessandri, M. Ghio, A.C. Trombetta, M. Cutolo
Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, DiMI, Ospedale Policlinico San Martino, Genova

Scopo del lavoro. La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune caratterizzata da progressiva sclerosi cutanea, che può essere valutata con il modified Rodnan Skin Score (mRSS) e con l'ecografia cutanea con sonde ad alta frequenza (US) (1-5). L'endotelina-1 (ET-1) sembra implicata nello sviluppo della fibrosi cutanea (6). Il Bosentan, un doppio antagonista del recettore dell'ET-1, sembra ridurre la fibrosi cutanea nei pazienti con SSc (7).
Lo scopo di questo studio è stato di valutare gli effetti a lungo termine del bosentan sullo spessore dermico (SD) nei pazienti affetti da SSc.
Materiali e Metodi. Al basale (T0), sono stati arruolati 38 pazienti, che sono stati seguiti per 4 anni, di questi 19 pazienti hanno effettuato terapia endovenosa ciclica con iloprost (5 giorni continui, 80 mcg/die, ogni tre mesi) (gruppo ILO) mentre gli altri 19, oltre ad effettuare i cicli di iloprost, come il gruppo precedente, assumevano anche il bosentan 125 mg due volte al giorno (gruppo ILO + BOS), a causa della presenza al T0 di ulcere digitali. Lo SD è stato valutato annualmente sia con il mRSS che con gli US (sonda da 18 MHz, MyLab 25, Esaote, Italia) a livello delle consuete diciassette aree cutanee (4, 5).
Risultati. È stata osservata una diminuzione statisticamente significativa dello SD, valutato con l'US, nel gruppo ILO + BOS da T0 a T4 (p=0,01), mentre nel periodo di osservazione non è stata osservata nessuna variazione significativa del mRSS (p=0,70). Nel gruppo ILO è stato osservato un aumento statisticamente significativo di SD-US (p<0,0001) e del mRSS (p<0,0001).
Conclusioni. In questo studio, il trattamento a lungo termine con il bosentan in combinazione con iloprost sembra diminuire lo SD nei pazienti con SSc.

Bibliografia
1. Krieg T, et al. Rheumatology. 2009; 48: iii14-iii18.
2. Clements P, et al. J Rheumatol. 1995; 22: 1281-5.
3. Cutolo M, et al. J Rheumatol. 2015; 42: 456-63.
4. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2014; 73: 247-51.
5. Ruaro B, et al. Microvasc Res. 2018; 115: 28-33.
6. Jing J, et al. Eur Cytokine Netw. 2015; 26: 10-4.
7. Kuhn A, et al. Rheumatology. 2010; 49: 1336-45.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Ecografia, Spessore cutaneo.*

INDEX

UTILIZZO DELLA BIOIMPEDENZIOMETRIA VETTORIALE PER LA VALUTAZIONE DELLO STATO NUTRIZIONALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P140

A. Rossi, A. Della Rossa, A. D'Ascanio, S. Barsotti, M. Mosca
U.O. Reumatologia Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. Lo scopo del presente lavoro è stato di valutare la composizione corporea e lo stato nutrizionale in una coorte di pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) mediante analisi bioimpedenziometrica vettoriale (BIVA).
Materiali e Metodi. I parametri della BIVA e le misurazioni antropometriche sono stati valutati su una coorte di 42 pazienti affetti da SSc (età media 59.0±13.2, 38 F, 4 M) e su 42 soggetti sani di controllo. Peso e altezza sono stati registrati con abbigliamento minimale e l'analisi BIVA è stata effettuata con la tecnica tetra polare usando una corrente elettrica alternata di 800 microampere e una frequenza di 50 kHz (BIA 101, Akern).
Le misure di resistenza (R) e conduttanza (Xc) standardizzate per altezza sono state plottate su un piano. I calcoli di: massa di cellule metabolicamente attive (BCM), massa grassa (FM), massa magra (FFM), acqua totale corporea (TBW), acqua extracellulare (ECW) e angolo di fase (PhA) sono stati effettuati mediante il software dedicato usando equazioni standardizzate (Bodygram Plus). Indici di massa corporea (BMI) <18.5 indicano il sottopeso, BMI compresi tra 18.5 e 24.9 il normopeso, BMI 25-29.9 il sovrappeso, BMI>30 obesità. I risultati sono espressi come media ± deviazione standard. I dati sono stati analizzati usando il programma SPSS 13.0 (t test per dati appaiati).
Risultati. L'indice di massa corporea non differiva tra pazienti (23.3±6.1) e controlli (24.8±4.9), ma il 43% dei pazienti con SSc presentava ridotti livelli di BCM, indipendentemente dal BMI (SSc: 10.0±3.5, controlli: 13.9±2.1, P<0.0003). Tutti i pazienti avevano ridotti valori di PhA (SSc: 3.7±1.0, controlli: 5.0±0.5, P<0.0001) e il 52% dei pazienti mostrava alti valori di ECW (>50%), con un grado moderato-severo di iperidratazione (SSc: 60.3±8.8, controlli: 50.9±0.03, p<0.0003).
Conclusioni. La maggior parte dei pazienti con SSc ha mostrato cambiamenti nella composizione corporea che riflettono uno stato nutrizionale patologico che non è verificabile con la sola bilancia. Di particolare importanza le alterazioni a carico dell'angolo di fase (PhA), un marker di risultato clinico in diverse condizioni patologiche, e della BCM, un marker del compartimento metabolico ricco di proteine attive.
Fino a pochi anni fa la malnutrizione era largamente sottostimata nei pazienti con SSc poiché veniva valutata usando criteri eterogenei e studiata in coorti piccole. Le evidenze recenti dimostrano che la malnutrizione ha un ruolo prognostico negativo, la perdita di peso che ne consegue può portare ad un aumento della morbilità, mortalità e a ridotta qualità della vita nei pazienti con SSc.
È quindi importante effettuare uno screening nutrizionale di questi pazienti che preveda l'utilizzo sistematico della BIVA, per identificare quelli che sono a rischio malnutrizione e trattarli con interventi nutrizionali mirati.

Keywords: *Systemic sclerosis, Body composition, Impedance.*

INDEX

CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA A RISCHIO DI SVILUPPO DI SCLEROSI SISTEMICA: ANALISI DEI FATTORI PREDITTIVI DI EVOLUZIONE

P141

A. Riccardi[1], A. Marcoccia[2], A. Borgia[1], F. Bondanini[3], V. Messiniti[1], S. Fasano[1], R. Irace[1], A. Sanduzzi[4], M. Bocchino[4], A. Ciani[2], M. D'Alto[5], P. Argiento[5], G.M. De Matteis[2], A. Spanò[3], M.G. Russo[5]

[1]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]CRIIS, Ospedale Sandro Pertini, Roma; [3]Unità di Biochimica e Patologia Clinica, Ospedale Sandro Pertini, Roma: [4]Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università Federico II, Napoli; [5]Dipartimento di Cardiologia, Università degli studi della Campania Luigi Vanvitelli, Ospedale Monaldi, Napoli

Scopo del lavoro. La Connettivite indifferenziata a rischio di sviluppo di Sclerosi Sistemica (UCTD-risk-SSc) è una condizione clinica caratterizzata da fenomeno di Raynaud associato alla presenza di anticorpi marcatori di SSc e/o anomalie capillaroscopiche tipiche, non soddisfacente i criteri di SSc (1). L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare i fattori predittivi di evoluzione in SSc definita.

Materiali e Metodi. Centodue pazienti affetti da UCTD-risk-SSc (96 donne; età mediana 44, range 37-50 anni) sono stati monitorati per 1-12 anni (mediana 3 anni). Il profilo anticorpale e le caratteristiche capillaroscopiche sono state valutate al momento dell'arruolamento nello studio. Inoltre, ciascun paziente è stato rivalutato a cadenza semestrale con anamnesi, esame clinico, elettrocardiogramma, ecocardiografia B-mode e test di funzionalità polmonare, e a cadenza annuale mediante esofagografia con bario e tomografia computerizzata ad alta risoluzione del torace. La predizione del rischio è stata valutata con l'analisi di regressione univariata e multivariata di Cox.

Risultati. Durante il follow-up, 46 dei 102 pazienti sono evoluti in SSc. All'analisi univariata, un titolo ANA in immunofluorescenza (IF) superiore o uguale a 320, la positività degli anticorpi anti-Scl-70 e ACA, la presenza di aree avascolari e di impegno preclinico cardiaco e/o polmonare risultavano predittivi di evoluzione in SSc (rispettivamente HR 9.69 95% CI 3.01-31.17 p=0.0001; HR 2.92 95% CI 1.52-5.63 p=0.001; HR 2.27 95% CI 1.23-4.18 p=0.008; HR 4.45 95% CI 1.35-14.63 p=0.01). All'analisi multivariata, il titolo IF-ANA superiore o uguale a 320, la positività degli anti-Scl-70, degli ACA e delle aree avascolari si sono confermati fattori predittivi indipendenti di sviluppo di SSc (rispettivamente HR 6.93 95% CI 1.81-26.51 p=0.005; HR 11.57 95% CI 3.12-42.88 p=0.0003; HR 3.92 95% CI 1.13-13.59 p=0.03; HR 5.03 95% CI 1.36-18.59 p=0.02).

Conclusioni. I nostri risultati confermano una più rapida evoluzione in SSc dei pazienti con positività degli anticorpi marcatori (2) e mostrano un ruolo predittivo indipendente del titolo IF-ANA superiore o uguale a 320 e della presenza di aree avascolari alla videocapillaroscopia.

Keywords: *Connettivite indifferenziata, Sclerosi sistemica, Fattori predittivi SSc.*

INDEX

ULCERE CUTANEE NELLA SCLEROSI SISTEMICA: ESPERIENZA MONOCENTRICA P142

P. Polito, E. Zanatta, M. Felicetti, F. Oliviero, M. Favaro, E. Pigatto, P. Sfriso, A. Doria, F. Cozzi
Azienda Ospedaliera-Università di Padova

Valutare la prevalenza delle ulcere cutanee, il tipo, l'associazione con il fenotipo clinico di malattia e l'atteggiamento terapeutico nella coorte di pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) afferenti al nostro Centro.
Lo studio è stato condotto sui pazienti affetti da SSc che soddisfacevano i criteri ACR/EULAR 2013 in regolare follow-up presso il nostro Centro. Sono state escluse le forme "sine sclerodermа" (12 casi), le forme "overlap" (8) e i pazienti con follow-up inferiore ad un anno (21). Abbiamo valutato la prevalenza di ulcere cutanee, la frequenza di presentazione ("unico episodio" vs "ulcere ricorrenti"), la loro localizzazione ("ulcere digitali" e "ulcere agli arti inferiori" ovverosia perdita di sostanza dal ginocchio all'avampiede). Sono stati considerati il fenotipo clinico e gli impegni viscerali. Il coinvolgimento polmonare è stato valutato con spirometria e HRCT, l'impegno cardiaco con ECG ed ecocardiogramma. L'analisi statistica è stata condotta con il programma SPSS versione 24. Sono stati utilizzati il T test e il Mann Whitney test per il confronto delle variabili continue e il chi quadro o il Fisher test per le variabili categoriali.
Nello studio sono stati inclusi 207 pazienti, 185 donne e 22 uomini, di età media 60.8±12 anni, 144 (70%) con la forma cutanea limitata, 63 (30%) con la forma diffusa. Durante il periodo di follow-up medio di 120 mesi (36-198) 107 pazienti hanno avuto almeno un episodio di ulcere cutanee, tra questi: 94 (88%) hanno presentato almeno un episodio di ulcere digitali, 12 (11%) unicamente ulcere agli arti inferiori, e 20 (19%) entrambe le tipologie di ulcere.
Le ulcere sono risultate associate alla forma cutanea diffusa (p 0.002), ad una più giovane età (p 0.001), al coinvolgimento polmonare (p 0.007), cardiaco (p 0.002) e articolare (p 0.002). È risultata significativa anche l'associazione con l'anemia (p 0.001), le teleangectasie (p<0.001), le pitting scars (p<0.001) e la sclerodattilia (p<0.001). Infine le ulcere sono risultate meno frequenti nei pazienti con puffy fingers (p 0.024) con OR 0.5(0.3-0.9) (Tab. I). Dei 107 pazienti con ulcere: il 30% ha avuto un unico episodio, il 60% ha avuto episodi ricorrenti. Questi ultimi hanno richiesto una politerapia farmacologica, comprendente calcioantagonisti (90% dei casi), prostanoidi (85%), antiaggreganti (71%) e antagonisti del recettore dell'endotelina (60%); il 29% è ricorso a farmaci oppiacei per l'analgesia. Tra i pazienti che presentavano ulcere persistenti (>6 mesi) 11 sono andati incontro ad amputazione e 7 pazienti sono stati sottoposti a trapianto di cute.
Nella nostra casistica le ulcere digitali si riscontrano con maggiore frequenza nella forma cutanea diffusa di malattia e si associano al coinvolgimento viscerale e articolare. Tendono a ricorrere nel tempo richiedendo una politerapia farmacologica. I casi più severi possono richiedere approccio chirurgico, dal debridement al trapianto di cute, fino all' amputazione.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Ulcere cutanee, Ulcere digitali.*

Tabella I - Ulcere cutanee in 207 pazienti con SSc.

	Tutti (207)	UC- (100)	UC+ (107)	*p*	OR (IC95%)
Età al Raynaud, media(DS) anni	42.9 (14.2)	46.2 (13.3)	39.7 (14.3)	**0.001***	
Età alla diagnosi, media(DS), anni	48.5 (13.3)	51.6 (12.1)	45.5 (13.7)	**0.001***	
Sesso F, n (%)	185 (89)	92 (92)	93 (87)	0.26 [b]	
ANA n (%)	205 (99)	99 (99)	106 (99)		
ACA	86 (42)	45 (45)	41 (38)		
antiScl70	76 (37)	29 (29)	47 (44)		
antiRNApolIII	10 (5)	6 (6)	4 (4)		
ANA aspecifici	33 (16)	19 (19)	14 (13)	0.10 [a]	
Forma cutanea, n (%)					
Diffusa	63 (30)	20 (20)	43 (40)		
Limitata	144 (70)	80 (80)	64 (60)	**0.002** [b]	2.7 (1.4-5.0)
Impegno polmonare, n (%)	69 (33)	24 (24)	45 (42)	**0.007** [b]	2.3(1.3-4.3)
Impegno cardiaco, n (%)	33 (16)	8 (8)	25 (23)	**0.002** [b]	3.6(1.5-8.4)
Impegno G-I, n (%)	161 (78)	78 (78)	83 (78)	0.86 [b]	
GE, n (%)	153 (74)	72 (72)	81 (76)	0.63 [b]	
Intestinale, n (%)	61 (29)	30 (30)	31 (29)	1.0 [b]	
Renale, n (%)	4 (2)	2 (2)	2 (2)	1.0 [b]	
Articolare, n (%)	81 (39)	28 (28)	53 (50)	**0.002** [b]	2.5 (1.4-4.6)
Anemia, n (%)	44 (21)	11 (11)	33 (31)	**0.001** [b]	3.7(1.7-7.9)
Telengectasie, n (%)	98 (47)	34 (34)	64 (60)	**<0.001** [b]	3.2(1.7-5.8)
Sclerodattilia, n (%)	114 (55)	36 (36)	78 (73)	**<0.001** [b]	6.5(3.3-12.6)
Puffy fingers, n (%)	69 (33)	41 (41)	28 (26)	**0.024** [b]	0.5(0.3-0.9)
Pitting scars, n (%)	78 (38)	8 (8)	70 (65)	**<0.001** [b]	25.6(11-59.7)

*T-test;
[a]: Pearson test (χ^2)
[b]: Fisher test.
UC: ulcere cutanee, ANA: anticorpi antinucleo, antiRNApolIII: anti RNApolimerasiIII, G-I: gastro-intestinale, GE: gastroesofageo.

INDEX

COMPARISON OF NAILFOLD CAPILLARY ABNORMALITIES BETWEEN MIXED CONNECTIVE TISSUE DISEASE AND SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

P143

G. Ferrari, A. Sulli, C. Pizzorni, S. Paolino, B. Ruaro, M. Cutolo
Division of Clinical Rheumatology, Dep. of Internal Medicine, University of Genova, San Martino Polyclinic Hospital, Genoa

Background. Mixed connective tissue disease (MCTD) may display nailfold capillary abnormalities similar to those of systemic sclerosis (SSc); however characteristic nailfold capillary abnormalities are described only in SSc and are known to progress in a well defined sequence called the scleroderma patterns (Early, Active, Late) (1-3). Until today, few studies described the main nailfold videocapillaroscopy (NVC) changes in MCTD (4,5). The aim of this retrospective study was to compare nailfold capillary abnormalities in MCTD and SSc patients at first NVC visit, and to monitor MCTD capillary changes over time.
Methods. Ten patients (mean disease duration 6.4±4.2 years, mean age 50±19 years) affected by MCTD (Kasukawa's criteria) who performed their first NVC were enrolled. Main capillary parameters (scores of capillary ramifications, enlarged capillaries, giant capillaries, microhemorrhages, number of capillaries, as well as absolute number of normal and total capillaries per linear millimetre) were evaluated by NVC at baseline (T0, first NVC), and during a three year follow-up. Baseline MCTD capillaroscopic parameters were compared with 10 random SSc patients with the same disease duration (6.4±4.2 years) and similar age (51±17 years) at first NVC. Statistical analysis was performed by non parametric tests. The patients were receiving different immunosuppressive treatments.
Results. The scores of enlarged capillaries, giant capillaries and microhemorrhages were found significantly higher in patients with SSc versus MCTD patients at T0 (2.50±0.5 vs 1.90±0.6 p=0.04, and 1.63±0.7 vs 0.70±0.7 p<0.02, 1.25±0.7 vs 0.70±0.7 p=0.05, respectively). Moreover, the absolute number of total capillaries and normal capillaries were found significantly lower in SSc patients versus MCTD patients (5.8±1.9 vs 7.6±1.6 p=0.04 and 0.45±1.0 vs 3.03±2.9 p= 0.009). On the contrary, no statistically significant difference was observed for the other capillary parameters (including capillary ramifications) between the two groups of patients.
No statistically significant variation of the scores as well as of the absolute value of the above reported capillary parameters was observed during the 3 years of follow-up in MCTD patients. No statistically significant correlation was observed between capillary parameters and MCTD clinical aspects (Raynaud phenomenon, dysphagia, dyspnoea, sclerodactily, sicca syndrome, teleangectasias and artharlgia) at first visit and during follow-up.
Conclusions. In a limited cohort of MCTD patients with an average disease duration of 6.4 years and a follow-up of three years, the nailfold microangiopathy does not seem to be significantly progressive. Patients with MCTD show less enlarged/giant capillaries, and larger absolute number of total and normal capillaries than SSc patients.

References

1. Cutolo M. et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22: 1093-108.
2. Cutolo M. et al. J Rheumatol. 2000; 27: 155-60.
3. Sulli A. et al. Arthritis Rheum. 2012; 64: 821-5.
4. De Holanda Mafaldo DA, et al. Lupus. 2007; 16: 254-8.
5. Cappelli S. et al. Semin Arthritis Rheum. 2012; 41: 589-98.

Keywords: *Connetivite mista, Videocapillaroscopia, Sclerosi sistemica.*

INDEX

SCLEROSI SISTEMICA ASSOCIATA A COLANGITE SCLEROSANTE, GAMMOPATIA MONOCLONALE E DIABETE METASTEROIDEO, CON VERSAMENTO PERICARDICO RECIDIVANTE REFRATTARIO ALLA TERAPIA TRADIZIONALE: TRATTAMENTO OFF-LABEL CON ANTAGONISTA DEL RECETTORE DELL'IL1

P144

J. Pilia[1], V. Ibba[1], G. De Candia[2], S. Secchi[2], A. Mathieu[1]
[1]U.O.C. Reumatologia Policlinico Universitario dell'A.O.U. di Cagliari, Cagliari; [2]U.O.C. Cardiologia Policlinico Universitario dell'A.O.U. di Cagliari, Cagliari

Introduzione. L'interessamento cardiaco in corso di Sclerosi Sistemica (SSc) può essere primario (microvasculopatia coronarica, fibrosi cardiaca, miocardite, pericardite) o secondario (ipertensione polmonare e crisi renale sclerodermica). L'espressione dell'IL1 è aumentata nei fibroblasti di pazienti con SSc e contribuirebbe all'aumentata deposizione di collagene nei tessuti. L'IL1 riveste un ruolo importante anche nella cronicizzazione dell'infiammazione pericardica, con evidenza di riduzione della recidiva in pazienti con pericardite ricorrente trattati con anakinra.
Caso Clinico. Paziente maschio, 57 anni, giunge alla nostra attenzione ad ottobre 2017. Riferisce da un anno dispnea ingravescente, per cui ha eseguito ecocardiogramma ad agosto 2017, con evidenza di versamento pericardico e segni di tamponamento cardiaco. Sottoposto a pericardiocentesi di 2650cc di liquido e ricoverato presso la Medicina di altro Ospedale, viene dimesso nel settembre 2017 con diagnosi di "Versamento pericardico circonferenziale massivo con cardiopatia ipocinetica" in trattamento con prednisone 100 mg/die, colchicina 1mg/die e azatioprina 100 mg/die per la positività ANA1:1280 speckled. Ricoverato presso il nostro Reparto presenta segni di cortisonizzazione e diabete metasteroideo, condizioni cliniche discrete, dispnea moderata. Sulla base di pitting scars, fenomeno di Raynaud, teleangectasie al volto, capillaroscopia con pattern sclerodermico active si pone diagnosi di SSc. L'ecocardiogramma evidenzia versamento pericardico circonferenziale severo, con distacco di 4,1 cm lungo la parete del ventricolo sinistro e 3,3cm lungo le sezioni destre. Viene sottoposto a pericardiocentesi di 1.500 cc di liquido giallo paglierino, negativo dal punto di vista citologico e microbiologico. Si aggiungono in terapia lisina acetilsalicilato 1 gr 3vv/die, ramipril 2,5 mg/die per prevenire la crisi renale sclerodermica, pratica ciclo di terapia con IG ev (25 g/die/5 giorni), si incrementa la dose di azatioprina a 150mg alternati a 100mg/die e si inizia graduale riduzione dello steroide. La RMN cardiaca evidenzia versamento, esiti di pregressa necrosi ischemica nel territorio della coronaria destra e numerose aree di fibrosi intramiocardica. Da dicembre 2017 ad aprile 2018 viene sottoposto a ulteriori 5 pericardiocentesi di circa 1200 cc di liquido pericardico ciascuna, con frequenza mensile. Ad aprile 2018 inizia trattamento con anakinra 100 mg/die. A giugno 2018 si evidenzia versamento pericardico di minore entità (stimato 800 cc con distacco massimo 2,5 cm) senza indicazione alla pericardiocentesi.
Conclusioni. L'ulteriore follow-up del paziente potrà far valutare se il trattamento con anakinra è da ritenersi utile nei casi complicati di SSc con pericardite recidivante, visto il ruolo riconosciuto dell'IL1 nella flogosi pericardica ricorrente. Il controllo tramite RMN cardiaca potrà fornire informazioni sull'andamento della miocardiopatia sclerodermica, mentre la monitorizzazione della componente monoclonale e della colangite consentirà di definire la compatibilità della terapia biologica con la complessa patologia overlap in termini di sicurezza.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Anakinra, Pericardite ricorrente.*

INDEX

THE ASSOCIATION BETWEEN BASELINE SERUM RESISTIN LEVELS AND THE DEVELOPMENT OF NEW DIGITAL ULCERS IN PATIENTS AFFECTED BY SYSTEMIC SCLEROSIS

P145

F. Pignataro[1], D.P.E. Margiotta[2], G. Sambataro[2], A. Gigante[3], L. Navarini[2], E. Rosato[3], A. Afeltra[2]
[1]ASST G. Pini-CTO, Milano; [2]Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma; [3]Università La Sapienza, Roma

Background. Resistin is a soluble factor produced by adipose tissue, implicated in the regulation of inflammatory processes and in microvascular damage. When incubated with resistin, endothelial cells respond by a greater production of endothelin-1, a potent endothelium-derived vasoactive factor that engenders endothelial dysfunction (ED) in many cardiovascular and autoimmune diseases, such as Systemic Sclerosis (SSc). ED is at the base of the development of painful ischemic events due to chronic hypoxia, namely digital ulcers (DUs), considered a prognostic marker of disease severity.
Objectives. We conducted a prospective cohort study, evaluating the development of new DUs during 12 months of follow up after a baseline cross-sectional point. Patients with SSc and healthy controls (HC) were consecutively enrolled. Baseline serum resistin was assessed in patients and controls using commercial ELISA kit.
Methods. We enrolled 70 SSc patients and 26 healthy controls (HC). Mean basal resistin levels were increased in SSc patients compared to controls (6.58±5.48 vs. 2.56±0.95, p=0.0004). In SSc group, resistin was higher among patients with active DUs (p=0.0007), infected DUs (p=0.0009) and active NVC pattern (p=0.01). During one year follow up, 27 (38%) SSc patients presented new skin ulcers. Baseline resistin was increased in patients who developed new DUs (8.4±6.4 vs 5.4±4.5, p=0.026). In multiple logistic regression, the development of new DUs was associated to basal serum resistin concentration (OR 2.1, 95% CI 1.1-3.9), the presence of active DUs at baseline (OR 3.4, 95% CI 1.0-11.9), and to basal Disease Activity Score (DAI) (OR 1.3, 95% CI 1.0-1.6). In proportional Cox regression, the time to new DUs was associated with basal resistin concentration (HR 1.7, 95% CI 1.1-2.8) and DAI (HR 1.2, 95% CI 1.0-1.4).
Conclusions. Serum resistin seems to be associated with the presence and the development of DUs, suggesting a possible involvement in micro-vascular dysfunction in patients affected by SSc.

Keywords: *Systemic sclerosis, Digital ulcers, Resistin.*

INDEX

IL RUOLO DELLA GAIT ANALISI NELLA VALUTAZIONE DEL 6MWT IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO PRELIMINARE

P147

S. Parisi[1], M.C. Ditto[1], I. Mileti[2], L. D'Alvia[2], J. Taborri[2], S. Rossi[3], Z. Del Prete[2], C.L. Peroni[1], M. Scarati[1], M. Priora[1], E. Palermo[2], E. Fusaro[1]

[1]Azienda Ospedaliera Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino, Struttura Complessa Reumatologia, Torino, [2]Dipartimento di Ingegneria Meccanica e Aerospaziale, Università Sapienza di Roma; [3]Dipartimento di Economia, Ingegneria, Società e Impresa - DEIM, Università degli Studi della Tuscia, Viterbo

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc), tra i suoi interessamenti d'organo può coinvolgere anche i polmoni ed è importante dunque in questi pazienti valutare la funzionalità respiratoria. Tuttavia, i test disponibili non sono in grado di predire in modo affidabile la capacità di esercizio. Il test del cammino dei 6 minuti (6MWT) riproduce lo sforzo compiuto nello svolgere le normali attività di vita quotidiana. Nei pazienti con SSc possono esserci alcune difficoltà specifiche della malattia nell'eseguire il 6MWT perché questi pazienti possono avere fattori confondenti dovuti alla presenza di dolori articolari e astenia. Lo scopo della nostra analisi è stato quello di valutare la qualità dell'andatura dei pazienti affetti da SSc utilizzando la Gait analisi.

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su 8 pazienti (età media 55,87 DS±19,49 anni) affetti da SSc. Tutti i pazienti hanno eseguito il 6MWT. Gli arti inferiori dei pazienti (bacino, cosce destra e sinistra, fianchi destro e sinistro, piedi destro e sinistro) erano dotati di sette unità di misura inerziale (MTw, Xsens Technologies - NL). Per valutare la cinematica è stato utilizzato un modello biomeccanico (19. Una procedura di calibrazione funzionale è stata eseguita prima del 6MWT per allineare ciascun sensore al segmento del corpo corrispondente (2). Per evitare distorsioni elettromagnetiche il modello biomeccanico è stato alimentato solo con dati di rotazione del piano sagittale. Per rilevare le variazioni dell'andatura, media della lunghezza della falcata (mSL) normalizzata alla lunghezza della gamba, il coefficiente di variazione della lunghezza della falcata (CoVSL) e della cadenza (Cad) sono stati valutati due volte durante il 6MWT: 1) durante i primi 30 secondi - Condizione di partenza (SC); 2) negli ultimi 30 secondi - Condizione di Arrivo (EC).
Il primo e l'ultimo ciclo dell'andatura sono stati esclusi per evitare l'accelerazione dell'andatura e gli effetti di decellerazione.

Risultati. I risultati del t-test sono stati riportati nella tabella I. Non sono emerse differenze statisticamente significative di CoVSL e Cad tra SC ed EC (p=0.34 e p=0.33), mentre SL diminuisce in CE (p=0.03). Confrontando le variazioni dell'andatura tra SC e CE per ogni paziente, è stata rilevata una riduzione statisticamente significativa di SL in cinque degli otto pazienti (Tab. II).

Conclusioni. La Gait analisi ha dimostrato che vi sono alterazioni nell'andatura nei pazienti affetti da SSc e questo potrebbe in parte spiegare le ragioni per cui il 6MWT non rientra nei test predittivi di andamento della malattia. Ulteriori studi sono necessari al fine di individuare eventuali coefficienti di correzione che renderebbero il 6MWT un test maggiormente attendibile.

Bibliografia

1. Pacilli, et al. IEEE International Symposium on (pp. 1-6). IEEE.
2. Palermo, et al. Meas. J. Int. Meas. Confed., 2014; 52: 145-155.

Keywords: *6MWT, Gait analisi, Polmone.*

Tabella I - Media e Deviazione Standard della lunghezza della falcata (mSL). Coefficiente di variazione della lunghezza della falcata (CoVSL) e Cadenza (Cad) sia in Condizione di Partenza (SC) sia in Condizione di Arrivo (EC).

Gait Parametri	SC	EC	*p*-value
$_{m}$SL	1.51(0.15)	1.47(0.16)	0.03*
^{CoV}SL	1.32(0.28)	1.86(1.58)	0.34
Cad (steps/s)	120.66(9.65)	118.93(13.25)	0.33

Tabella II - Media e Deviazione Standard di lunghezza della falcata sia in Condizione di Partenza (SC) sia in Condizione di Arrivo (EC) per ogni paziente. ACA: anticorpi anticentrometro positive; Scl70: anticorpi anti-topoisomerasi positivi; m: metri percorsi (%: del predetto al 6MWT).

		SL		
Pazienti	m percorsi (%pred)	SC	EC	*p*-value
#1 (ACA)	420 (97)	1.47(±0.02)	1.46(±0.02)	0.30
#2 (Scl70)	483 (98)	1.55(±0.02)	1.55(±0.02)	0.81
#3 (Scl70)	390 (93)	1.26(±0.02)	1.16(±0.02)	<0.01*
#4 (ACA)	640 (110)	1.59(±0.02)	1.48(±0.08)	<0.01*
#5 (ACA)	416 (94)	1.54(±0.02)	1.52(±0.01)	<0.01*
#6 (Scl70)	430 (97)	1.68(±0.03)	1.65(±0.02)	<0.01*
#7 (ACA)	510 (107)	1.65(±0.01)	1.59(±0.02)	<0.01*
#8 (Scl70)	410 (98)	1.34(±0.02)	1.34(±0.03)	0.62

INDEX

CAROTID INTIMA-MEDIA THICKNESS AND LIPID PROFILE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

P148

E. Gotelli[1], S. Paolino[1], B. Colombo[2], G. Pacini[1], F. Goegan[1], E. Alessandri[1], M. Ghio[1], C. Pizzorni[1], A. Sulli[1], M. Cutolo[1]
[1]Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa; [2]Department of Internal Medicine, University of Genova, San Martino Polyclinic Hospital, Genoa

Background. Systemic sclerosis (SSc) is a chronic connective tissue disorder characterized by microvascular damage and tissue fibrosis of multiple internal organs; microvascular damage is a result of endothelial disfunction and immune dysregulation. Similar vascular abnormalities are described in atherosclerosis patients (1) and carotid intima-media thickness (cIMT) is a surrogate of early atherosclerosis in subclinical stage of disease (2). The aim of the study is to investigate lipid profile and subclinical atherosclerosis in SSc patients.
Methods. Thirty-two consecutive SSc patients were included in the study (77.7% limited (lSSc) and 22.2% diffuse (dSSc)); patients with history of atherosclerosis or prior cardiovascular diseases, hypertension, smoker, ex- smoker or conditions that altered lipid profile were excluded. None of the patients receiving medication affecting lipid metabolism. A control matched for age and sex group was also recruited for IMT evaluation. Fasting blood samples were obtained from SSc patients in order to test the lipid profile. All subjects underwent B-mode ultrasonography (Esaote, Genoa) both at right and left common carotid artery, the mean value from the two measurements was adopted to obtain the mean IMT value (m-IMT). The atherogenic index was calculated by this formule: log Tg/cHDL (3). The value was considered low risk if <0.11.
Results. The mean age of SSc patients was 65.56 ±10.16 years with mean disease duration from non Raynaud's symptom 97.35±69.6 months. The lipid profile assessment was normal (cTot 195.9±32.8 mg/dl; cHDL 62.5±12.9 mg/dl; cLDL 118.7±24.07 mg/dl; Tg 98.7±36.2 mg/dl; Apo A 11.6±0.23 g/L; Apo B 0.90±0.20 g/L) and the mean atherogenic index was very low (-0.15±0.24). No significant correlation was observed between atherogenic index both cIMT either renal failure (Renal Resistance Index). The study confirmed previous data from Bartoli F et al. regarding significantly increased IMT values and prevalence of carotid artery disease in SSc (4). However, the primary results in this pilot cohort, didn't' show any dyslipidemic profile in SSc patients.
Conclusions. In conclusion, the impairment of cIMT seems cannot be explained by the presence of subclinical atherosclerosis, due to traditional risk factors, but probably sustained by vascular walls disfunction related to SSc macrovascular involvement.

References

1. Wang D, et al. Mediators Inflamm. 2017; 2017: 8135934.
2. Nezu T, et al. J Atheroscler Thromb. 2016; 23: 18-31.
3. Dobiasova M. Frohlich J. Clinical Biochemistry. 2001; 34: 583-588.
4. Bartoli F, et al. Ann NY Acad Sci. 2007; 1108: 283-90.

Keywords: *Carotid intima-media thickness, Lipid profile, Systemic sclerosis*

INDEX

VALUTAZIONE DELL'IMPEGNO GASTROINTESTINALE CLINICO E DELLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P149

G. Natalello, E. De Lorenzis, G.B. Canestrari, L. Gigante, L. Verardi, L. Mirone, S.L. Bosello, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) si associa a riduzione dei valori di densità ossea (BMD) ed aumentato rischio di frattura. L'interessamento gastrointestinale è frequente e prognosticamente sfavorevole soprattutto quando associato al malassorbimento. La valutazione dello stato nutrizionale e dell'interessamento del tratto digerente è pertanto cruciale in corso di SSc. Il presente studio si propone di valutare il rapporto tra l'impegno gastrointestinale clinico e la BMD in un'ampia coorte di pazienti con SSc.
Materiali e Metodi. Sono stati valutati 210 pazienti con diagnosi di SSc (90.0% femmine, età media 58.0±14.6 anni, durata media di malattia 9.9±6.8 anni). A ciascun paziente è stato somministrato il questionario UCLA-SCTC-GIT 2.0; il rischio di malnutrizione è stato calcolato utilizzando il MUST e un pannello di esami laboratoristici; sono stati misurati T-score e Z-score di colonna lombare, collo del femore e femore intero (DEXA).
Risultati. Sintomi gastrointestinali sono stati riportati dall'86.7% dei pazienti. Il punteggio totale UCLA-GIT medio era di 0.345±0.340 e 51 pazienti (24.3%) erano a rischio di malnutrizione secondo il MUST. Il 53.7% dei pazienti aveva un T-score <-1 e il 12.5% <=-2.5 in una qualsiasi delle sezioni considerate. I pazienti con T-score <-1 rispetto ai soggetti con BMD normale non mostravano differenze significative per quanto riguarda età, vita fertile, esposizione al fumo, valori ematici di vitamina D e albumina. I pazienti con T-score colonna <-1 avevano un BMI inferiore (23.2±3.9 vs 25.2±4.8; p=0.011) e un punteggio UCLA-GIT più alto per reflusso (0.66±0.63 vs 0.42±0.48; p=0.016), distensione (0.80±0.72 vs 0.53±0.56; p=0.15) e totale (0.42+0.37 vs 0.27±0.30; p=0.006) rispetto ai pazienti con BMD normale. Differenze significative sono state osservate negli stessi domini per i pazienti con valori T-score del femore intero <-1. Il T-score del collo femorale <=-2.5 era associato a un punteggio UCLA-GIT più alto per reflusso (0.88±0.78 vs 0.48±0.50; p=0.022), incontinenza fecale (0.50±0.78 vs 0.14±0.52; p=0.041) e totale (0.50±0.37 vs 0.31±0.33; p=0.012). Il confronto dei pazienti con sintomi gravi, moderati e lievi secondo il punteggio totale UCLA-GIT mostrava un'associazione tra T-score progressivamente più bassi di colonna e femore intero e l'aumento della gravità dei sintomi GI (ANOVA T-score colonna p=0.015; T-score femore intero p=0.048). I pazienti a rischio di malnutrizione presentavano un T-score significativamente più basso per tutte le sezioni considerate e uno Z-score del femore intero significativamente più basso.
Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti affetti da SSc i sintomi gastrointestinali sono frequenti e associati a una ridotta BMD. Considerando l'eterogeneità del coinvolgimento GI, UCLA-SCTC-GIT 2.0 è emerso come uno strumento utile e maneggevole per valutare il coinvolgimento GI ed eventuali comorbidità associate. In particolare, i pazienti con SSc che riportano sintomi GI marcati e sono a rischio di malnutrizione potrebbero trarre beneficio da un controllo stretto della BMD per rilevare e trattare tempestivamente osteopenia e osteoporosi.

Keywords: *Impegno gastrointestinale, Densità minerale ossea, Prevenzione.*

INDEX

22 novembre 2018

P150 - P171 SESSIONE POSTER 9

SCLERODERMIA (2)

Moderatori:
F. Ingegnoli (Milano), *G. Varcasia* (Cosenza)

INDEX

INCIDENZA E PREVALENZA DELLA SCLEROSI SISTEMICA IN VALCAMONICA IN UN PERIODO DI OSSERVAZIONE DI 18 ANNI

P150

M. Scarsi[1], F. Regola[2], F. Inverardi[1], M.G. Fenini[3], A. Tincani[2], A. Bettinardi[3], F. Ferrè[4], R. Furloni[1], P. Airò[2]

[1]Ambulatorio di Reumatologia, Medicina Interna, Ospedale di Esine, ASST Valcamonica, Esine (BS); [2]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia; [3]Ambulatorio di Reumatologia, Laboratorio di Patologia Clinica, Ospedale di Esine, ASST Valcamonica, Esine (BS); [4]Ufficio Controllo di Gestione, Ospedale di Esine, ASST Valcamonica, Esine (BS)

Scopo del lavoro. Analizzare l'epidemiologia della Sclerosi Sistemica (SSc) in Valcamonica, lungo l'arco di un periodo di 18 anni.

Materiali e Metodi: I pazienti con diagnosi di SSc residenti in Valcamonica tra il 1999 e il 2016 sono stati identificati col metodo capture/recapture usando:

1) i database clinici dell'unico ospedale pubblico presente nella valle, sede di un centro secondario di Reumatologia, e del centro di riferimento terziario di reumatologia per l'area;
2) i dati amministrativi (ASST Valcamonica, Esine), estraendo tutti i casi con il codice ICD-10 per SSc.

Le cartelle cliniche sono state rivalutate in tutti i casi. Sono stati inclusi nell'analisi i pazienti che soddisfacevano i criteri di classificazione per la SSc ARA 1980 o ACR/EULAR 2013.

Tabella I - Incidenza SSc in Valcamonica.

SESSO	PERIODO	POPOLAZIONE MEDIA >14 ANNI	NUOVE DIAGNOSI con criteri 2013 ACR/EULAR	INCIDENZA (IC 95%) con criteri 2013 ACR/EULAR	NUOVE DIAGNOSI con criteri 1980 ARA	INCIDENZA (IC 95%) con criteri 1980 ARA
Femmine + maschi	1999-2004	86205.5	9	**1.74 (0.9-3.3)**	8	1.55 (0.8-3.1)
	2005-2010	89448.5	17	**3.17 (2-5.1)**	10	1.86 (1.0-3.4)
	2011-2016	90843	25	**4.59 (3.1-6.8)**	15	2.75 (1.7-4.5)
Femmine	1999-2004	44106.5	6	**2.27 (1-4.9)**	6	2.27 (1.0-4.9)
	2005-2010	45339.5	14	**5.15 (3.1-8.6)**	7	2.57 (1.2-5.3)
	2011-2016	46008.5	22	**7.97 (5.3-12.1)**	13	4.71 (2.7-8.1)
Maschi	1999-2004	42099	3	**1.19 (0.4-3.5)**	2	0.79 (0.2-2.9)
	2005-2010	44109	3	**1.13 (0.4-3.3)**	3	1.13 (0.4-3.3)
	2011-2016	44834.5	3	**1.12 (0.4-3.3)**	2	0.74 (0.2-2.7)

Tabella II - Prevalenza SSc in Valcamonica.

SESSO	DATA	POPOLAZIONE >14 ANNI	NUMERO DI CASI con criteri 2013 ACR/EULAR	PREVALENZA (IC 95%) con criteri 2013 ACR/EULAR	NUMERO DI CASI con criteri 1980 ARA	PREVALENZA (IC 95%) con criteri 1980 ARA
Femmine + maschi	31/12/1999	85168	14	**16.44 (9.8-27.6)**	13	15.26 (8.9-26.1)
	31/12/2005	88011	24	**27.27 (18.3-40.6)**	21	23.86 (15.6-36.4)
	31/12/2011	91245	38	**41.65 (30.3-57.2)**	27	29.59 (20.3-40.1)
	31/12/2016	90441	53	**58.60 (44.8-76.6)**	35	38.7 (27.8-53.8)
Femmine	31/12/1999	43755	13	**29.71 (17.4-50.8)**	12	27.43 (15.7-47.9)
	31/12/2005	44751	20	**44.69 (28.9-69.0)**	19	42.46 (27.2-66.3)
	31/12/2011	46149	33	**71.51 (50.9-100.4)**	22	47.67 (31.5-72.2)
	31/12/2016	45868	47	**102.47 (77.1-136.2)**	30	65.41 (45.8-93.4)
Maschi	31/12/1999	41413	1	**2.41 (0.4-13.7)**	1	2.41 (0.4-13.7)
	31/12/2005	43260	4	**9.25 (3.6-23.8)**	2	4.62 (1.3-18.9)
	31/12/2011	45096	5	**11.09 (4.7-26.0)**	5	11.09 (4.7-25.9)
	31/12/2016	44573	6	**13.46 (6.2-29.4)**	5	11.22 (4.8-26.3)

INDEX

L'incidenza è stata calcolata usando per ogni anno il numero di nuovi casi come numeratore, e come denominatore la popolazione della Valcamonica; per valutare le variazioni temporali, l'incidenza media annua è stata calcolata durante 3 diversi intervalli di 6 anni (Tab. I). La prevalenza è stata calcolata in 4 diversi punti temporali (Tab II).

Risultati. La popolazione della Valcamonica di età superiore a 14 anni è variata durante il periodo dello studio tra 85.168 e 91.245 abitanti. Sono stati identificati 65 pazienti affetti da SSc soddisfacenti i criteri di classificazione ACR/EULAR 2013, ed in 45 casi (69%) anche i criteri ARA 1980 (sul totale: donne: 84.6%, subset cutaneo limitato: 84.6%; anticentromero: 64.6%; anti-topoisomerasi I: 15.4%; anti-RNA polimerasi III: 6.2%). La sopravvivenza a 10 anni dopo la diagnosi di SSc era dell'83.0% [95% CI: 77.4-88.6].

Durante il periodo dello studio l'incidenza dei casi di SSc classificati secondo i criteri ACR/EULAR 2013 della SSc è aumentata in modo significativo (G-test: p: 0.029), ma non quella dei casi classificati secondo i criteri ARA 1980 (p: 0.37).

La prevalenza della malattia è nettamente aumentata durante il periodo dello studio, indipendentemente dai criteri classificativi utilizzati ($p<0.00001$ per entrambi i confronti). La prevalenza al 31/12/2016 era di 58.6 casi di SSc [44.8-76.6] per 100,000 persone con età maggiore ai 14 anni.

Conclusioni: L'incidenza e la prevalenza della SSc sono progressivamente aumentate durante il periodo di studio in Valcamonica.

La prevalenza al 31/12/2016 è una delle più alte registrate negli studi epidemiologici. Va segnalato che la prevalenza della malattia nella prima decade degli anni 2000 era simile a quella riscontrata in altri studi effettuati in Italia negli stessi anni (1-3); ciò suggerisce l'ipotesi che l'aumento della prevalenza possa rispecchiare un fenomeno generale di miglioramento della diagnosi precoce e reclutamento di forme lievi di malattia, non soddisfacenti i vecchi criteri classificativi.

Bibliografia

1. Airò P, et al. Clin Exp Rheumatol. 2007; 25; 878-80.
2. Lo Monaco A, et al. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29; S10-4.
3. Sardu C, et al. PLoS One. 2012; 7; e32487.

Keywords: *Valcamonica, Incidenza, Prevalenza.*

INDEX

STUDIO PILOTA: CORRELAZIONE TRA CAPILLAROSCOPIA DISFUNZIONE VENTRICOLARE SINISTRA E PATOLOGIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA ASINTOMATICA

P151

L. Monaco, F. Masini, K. Gjeloshi, G. Pontillo, F. Danzo, E. Pinotti, M. Mosca, L. Rinaldi, T. Salvatore, G. Cuomo
Università della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Introduzione e Scopo. La sclerosi sistemica è una connettivite caratterizzata da un danno micro-vascolare cui consegue sviluppo di fibrosi e interessamento multi organo. Il danno micro-vascolare è dato dalla riduzione della densità dei capillari che si manifesta con il fenomeno di Raynaud. Lo stesso fenomeno può presentarsi a livello cardiaco e polmonare generando un danno del microcircolo, ipertensione polmonare e fibrosi.
Un esame validato per la diagnosi di danno vascolare cutaneo è la capillaroscopia in grado di diagnosticare le lesioni capillari tipiche della sclerosi suddividendole in 3 classi di gravità: early, active, late.
Il fenomeno di Raynaud è il primo segno che indirizza verso la diagnosi di sclerosi sistemica mentre i segni di un coinvolgimento cardiopolmonare appaiono tardivamente; tuttavia, a nostro avviso, anche quando asintomatici tali pazienti presentano alterazioni microvascolari tali da provocare un danno subclinico.
Lo scopo dello studio è dimostrare la presenza di tale danno e l'esistenza di una correlazione tra entità e progressione del danno con la gravità del quadro capillaroscopico.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati i pazienti cui è stata posta una diagnosi di sclerosi sistemica in assenza di sintomatologia cardio-polmonare. Il protocollo di studio prevede l'esecuzione di capilloroscopia e di ecocardiografia. I parametri di funzionalità miocardica considerati sono: contrattilità globale calcolata con metodo Simpson, contrattilità lineare calcolata mediante il MAPSE, disfunzione diastolica mediante l'analisi del flusso trans mitralico; i parametri di danno polmonare considerati sono: la PAPs e la valutazione della contrattilità del ventricolo destro tramite TAPSE.
Lo studio statistico è stato fatto mediante SPSS20 utilizzando il test U Mann Whitney e il test del chiquadro.
Risultati. Sono stati arruolati 11 pazienti di cui 7 con pattern active e 4 con pattern early, paragonati ad un gruppo di 11 controlli sani.
Dei 4 pazienti appartenenti al gruppo early nessuno è risultato affetto da disfunzione diastolica mentre 1 è risultato affetto da ipertensione polmonare, intesa come PAPs maggiore/uguale a 40 mmHg (early vs contolli p=0,08). Nei 7 pazienti del gruppo active sono stati riscontrati 2 con disfunzione diastolica (active vs controlli p=0,06) e 3 con ipertensione polmonare (active vs controlli p=0,017).
Non si evince la presenza di alterazioni nella contrattilità globale, tuttavia vi è una riduzione progressiva del MAPSE (controlli 1,79; early 1,62; active 1,44) che risulta statisticamente significativa nei vari confronti (Controlli vs early 0,001; controlli vs active 0,0001; early vs active 0,012).
Conclusioni. Le prime analisi dello studio mostrano la presenza di un danno sia polmonare che miocardico a carico del ventricolo sinistro nei pazienti con sclerosi. Inoltre si nota una stretta correlazione tra la gravità del quadro capillaroscopico e la gravità del danno cardiopolmonare espresso da un incremento della percentuale di ipertensione polmonare, disfunzione diastolica e progressiva riduzione del MAPSE.

	EARLY	CONTROLLI	P
Età	24,5	33,7	NS
Diam VS	4,6	4,5	NS
SIV	0,87	0,9	NS
PP	0,73	0,77	NS
PAPs	32,5	19,7	0,018
TAPSE	2,5	2,1	NS
MAPSE	1,62	1,79	0,001
FE	64	64	NS
E/A	1,5	1,4	NS
DECT	143	155	NS
Disf diastolica	0(4)	0(11)	Ns
Ipert.polmon	1(4)	0(11)	0,08

	ACTIVE	CONTROLLI	P
Età	38	33,7	NS
Diam VS	4,6	4,5	NS
SIV	0,84	0,9	NS
PP	0,77	0,77	NS
PAPs	35,7	19,7	0,001
TAPSE	1,9	2,1	NS
MAPSE	1,44	1,79	0,0001
FE	63,5	64	NS
E/A	1,39	1,4	NS
DECT	156	155	NS
Disf.diast	2(7)	0(11)	0,06
Iper.polmo	3(7)	0(11)	0,017

Keywords: *Sclerosi sistemica, Capillaroscopia, Danno cardiopolmonare.*

INDEX

ESOPHAGEAL EROSION PREDICTS PROGRESSION OF LUNG DISEASE IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLEROSIS

P152

E. De Lorenzis[1], G. Natalello[1], G.B. Canestrari[1], L. Gigante[1], L. Verardi[1], U. La Porta[1], L. Berardini[2], S.L. Bosello[1], E. Gremese[1]
[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
[2]Divisione di Pneumologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. Interstitial lung disease (ILD) is the leading cause of death in Systemic Sclerosis (SSc) but its pathogenesis is not fully understood. Esophageal disease is common in SSc and micro-aspiration of both acid and non-acid gastroesophageal reflux could be involved in the pathogenesis of ILD. Esophagogastroduodenoscopy (EGD) is an essential tool to evaluate disease severity of upper gastrointestinal tract involvement in SSc. The objective of the present study is to assess the role of EGD in predicting pulmonary functional deterioration in SSc patients.
Materials and Methods. One hundred and fifty patients with SSc and suspected esophageal involvement underwent EGD. Pulmonary function tests were performed at baseline and after a 36-months follow-up. Patients were characterized for disease phenotype, BMI, smoking exposure and medication history. A significant ILD progression was defined as a relative decline >=10% of FVC or a concomitant decline >=5% of FVC and >=15% of DLCO.
Results. One hundred and thirty-six patients (90.5%) were female with a mean age of 55.6±13.8 years and 12.1% were active smokers. Fifty patients (33.3%) had a diffuse cutaneous disease; 37.4% and 40.8% were positive for anti-centromere and anti-Scl70 antibodies respectively. The mean disease duration from the first non-Raynaud symptom was 5.9±6.7 years. Sixty-one patients (40.8%) showed EGD signs of reflux esophagitis. Among them, 31.3% had an erosive form (9.5% grade A, 15.6% grade B, 4.8% grade C and 1.4% grade D according to Los Angeles classification). At the baseline, 23.1% of the patients had a FVC <=80% and 45.6% had a DLCO <= 50%.
Patients with erosive esophagitis did not differ in terms of sex, age, duration and disease variant, positivity for anti-centromere, skin score values, FVC and DLCO at baseline compared to patients without erosions, but had a lower prevalence of anti-Scl70 (28.3 vs 52.5%, p=0.005) and active smoking (20.0 vs 8.4%, p=0.05). At follow-up, patients with esophageal erosions showed a greater relative decrease in FVC (3.4%±9.3% vs 1.7%±12.0%; p=0.013) without significant differences in the DLCO change. Overall, 11.0% of patients presented pulmonary disease progression. The presence of esophageal erosions was associated with a significantly greater risk of lung disease progression (OR 5.3, 95% CI 1.7-16.8, p=0.004) after paired correction for sex, age, duration of disease, auto-antibodies, skin involvement variant, baseline FVC and DLCO, smoke exposure and therapy with immunosuppressants, proton pump inhibitors, prokinetics, antiplatelet agents and prostanoids.
Conclusions. SSc patients with erosive esophagitis present a higher risk of progression of interstitial lung disease. This evidence supports a role of micro-aspiration of gastric contents in the development of inflammation and fibrosis of the airways.

Keywords: *Esofagite erosiva, Progressione della SSc-ILD, Microaspirazione.*

INDEX

LA CHEMERINA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: UN POSSIBILE BIOMARKER DI DANNO VASCOLARE

P153

G.B. Canestrari, E. De Lorenzis, G. Natalello, L. Gigante, C. Di Mario, B. Tolusso, G. Ferraccioli, S.L. Bosello, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Le adipochine sono implicate nello sviluppo di fibrosi, vasculopatia e alterazioni immuni mediante una varietà di effetti biologici, ma il loro ruolo nella Sclerosi Sistemica (SSc) non è stato totalmente chiarito. La chemerina, attivamente coinvolta nei processi di differenziamento degli adipociti, gioca un ruolo chiave nell'adipogenesi e ha un effetto pleiotropico su diversi tipi cellulari: è implicata nella chemiotassi delle cellule immunitarie, nella promozione dell'angiogenesi ed è coinvolta in processi infiammatori. Inoltre, in seguito alla stimolazione con il TGF-beta autocrino la chemerina viene down-regolata nei fibroblasti cutanei. Pertanto la chemerina è potenzialmente relata ai tre maggiori momenti patogenetici della sclerodermia: attivazione dei fibroblasti, angiogenesi aberrante e autoimmunità. In questo studio abbiamo valutato i livelli di chemerina in pazienti con SSc, in accordo con le diverse caratteristiche di malattia.
Materiali e Metodi. I livelli di chemerina sono stati valutati in 100 pazienti con SSc e 20 controlli sani comparabili per età, sesso e BMI. Sono stati raccolti i dati relativi al BMI, fattori di rischio cardiovascolare, subset di malattia, coinvolgimento d'organo, manifestazioni vascolari e dati capillaroscopici. Sono stati dosati anche marker infiammatori (VES, PCR e IL-6). I pazienti con SSc presentavano un'età media di 56.0±14.1, l'89% erano donne e la durata di malattia era di 9.0±7.8 anni.
Risultati. I livelli di chemerina erano inferiori in pazienti con Sclerosi Sistemica (58.7±27.6 ng/ml) rispetto ai controlli sani (74.1±29.0 ng/ml), p=0.004. Nei pazienti sclerodermici non è emersa correlazione tra livelli di chemerina e BMI, e i pazienti con SSc con BMI>25 kg/m^2 presentavano livelli inferiori di chemerina (63.6±21.5 ng/ml) rispetto ai controlli sani appaiati per BMI (102.6±11.0; p=0.006). In accordo con la letteratura, pazienti con SSc con fattori di rischio cardiovascolari presentano livelli superiori di chemerina (65.3±21.8 ng/ml) rispetto ai pazienti con SSc senza i suddetti fattori di rischio (56.7±28.5 ng/ml; p=0.004). Non sono emerse differenze nei diversi sottotipi di malattia cutanea, ma i livelli di chemerina erano inferiori nei pazienti con anticorpi anti-topoisomerasi (50.2±22.7 ng/ml) rispetto ai pazienti con altre specificità anticorpali (64.6±29.7 ng/ml; p=0.018). È emersa una correlazione inversa tra danno capillaroscopico e livelli di chemerina, infatti pazienti con pattern late (44.8±18.9 ng/ml) presentavano livelli inferiori di chemerina rispetto ai pazienti con pattern early (64.3 ± 28.5 ng/ml) e active (71.7±29.9 ng/ml; p<0.001).
Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che la chemerina sia down-regolata nei pazienti affetti da SSc rispetto ai controlli sani, indipendentemente da BMI e infiammazione. I livelli di chemerina sono bassi soprattutto nei pazienti sclerodermici positivi per anti-Scl70 e in quelli con pattern capillaroscopico late, suggerendo un possibile ruolo della chemerina nelle forme più aggressive di malattia considerato il suo ruolo nell'angiogenesi aberrante e nel danno vascolare.

Keywords: *Chemerina, Danno vascolare, Biomarcatore.*

INDEX

ADIPONECTINA E LEPTINA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA: CORRELAZIONE CON DANNO VASCOLARE, INFIAMMAZIONE E CARATTERISTICHE DI MALATTIA

P154

L. Gigante[1], S. Bosello[1], E. De Lorenzis[1], G.B. Canestrari[1], G. Natalello[1], A. Barini[2], C. Di Mario[1], B. Tolusso[1], G. Ferraccioli[1], E. Gremese[1]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
[2]U.O.C. di Chimica Clinica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Le adipochine sono implicate nello sviluppo di fibrosi, vasculopatia e alterazioni immuni mediante una varietà di effetti biologici, ma il loro ruolo nella sclerosi sistemica (SSc) non è totalmente noto. L'adiponectina (APN) ha azioni metaboliche e proprietà anti-infiammatorie, mentre la Leptina (LEP) media sulle cellule endoteliali azioni quali angiogenesi, vasodilatazione, produzione di NO, e promozione di mediatori dell'infiammazione. In questo studio sono stati dosati i livelli di LEP e APN in pazienti con SSc distinti per i diversi subset e caratteristiche di malattia.
Materiali e Metodi. I livelli di LEP e APN sono stati valutati in 100 pazienti con SSc e controlli sani appaiati per età, sesso e BMI. I pazienti con SSc presentavano un'età media di 56.0±14.1, l'89% erano donne e la durata di malattia era di 9.0±7.8 anni.
Risultati. I livelli di APN e LEP erano inferiori nei pazienti affetti da SSc rispetto ai controlli sani (LEP: 19.6±18.3 ng/ml vs 28.5±23.8 ng/ml, p=0.03, APN: 6.5±3.9 µg/ml vs 12.8±6.0 µg/ml, p<0.001). I livelli di APN correlavano inversamente con quelli di IL-6 (R=-0.4, p<0.001), mentre correlavano direttamente con la densità capillare (R=0.3, p=0.03). I pazienti sclerodermici con aree avascolari alla capillaroscopia presentavano concentrazioni inferiori di APN (5.3±3.9 µg/ml) rispetto a quelli senza aree avascolari (7.3±3.4 µg/ml, p=0.005). Considerando il coinvolgimento polmonare: i pazienti con DLCO>50% mostravano livelli più elevati di APN (7.0±3.9 µg/ml) rispetto ai pazienti con DLCO<50% (5.8±3.8 µg/ml), p=0.05. I livelli di LEP correlavano inversamente con lo skin score (R=-0.3, p=0.009) e i pazienti con malattia early presentavano livelli inferiori di LEP (15.1±13.2 ng/ml) rispetto a quelli con malattia di lunga durata (29.9±28.7 ng/ml, p=0.006). Considerando il danno vascolare in corso di malattia sclerodermica, i livelli di LEP erano inferiori nei pazienti con ulcere attive (9.3±6.6 ng/ml), rispetto ai pazienti senza ulcere (9.3±6.6 ng/ml), p=0.01. Questo dato era confermato anche valutando il danno capillaroscopico, infatti, i livelli di LEP correlavano direttamente con la densità capillare (R=0.3, p=0.02) e i pazienti con aree avascolari presentavano livelli inferiori di LEP (15.5±13.0 ng/ml) rispetto ai pazienti senza aree avascolari (31.1±28.4 ng/ml, p=0.003). Infine considerato il coinvolgimento cardiopolmonare, i livelli di LEP correlano inversamente con PAPs in ecocardiografia (R=-0.24, p=0.02).
Conclusioni. I nostri dati suggeriscono un'alterata omeostasi dei livelli di adipochine in corso di SSc, la loro down-regolazione nei pazienti con maggior danno vascolare sia periferico che a livello cardiopolmonare suggerisce un possibile ruolo di queste molecole in due dei possibili meccanismi patogenetici della sclerodermia: l'infiammazione e il danno vascolare.

Keywords: *Adiponectina, Leptina, Danno vascolare.*

INDEX

TRAINING ALLA TERAPIA SOTTOCUTANEA CON IMMUNOGLOBULINE E IL FOLLOW-UP IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: RUOLO DELL'INFERMIERE.

P155

O. Mazzarella, A. Della Rossa, A. D'ascanio, A. Delle Sedie, S. Barsotti, M. Mosca
Azienda Ospedaliera Pisana, Pisa

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica SSc è una malattia autoimmune sistemica gravata da alta mortalità e morbilità. Le immunoglobuline Ig. rappresentano una delle possibilità terapeutiche sia in via ev che più recentemente sc.
Scopo di questo lavoro è quello di valutare: la sicurezza e la tollerabilità delle immunoglobuline per via sc in una piccola casistica di pazienti affetti da Sss; l'utilità e l'efficacia del training infermieristico nella gestione della terapia in pazienti avviati a questo tipo di trattamento.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti con sclerodermia che iniziavano terapia con Ig sc a partire dal 2016. Il training, fornito da un infermiere con lunga esperienza sulle terapie sc, prevede tre incontri. Nel primo, l'infermiere fornisce tutte le informazioni operative.
Durante il secondo il paziente diventa protagonista della procedura coadiuvando l'infermiere nella preparazione della terapia. L'ultimo appuntamento, il paziente esegue la procedura e la somministrazione della terapia autonomamente, sotto la supervisione dell'infermiere, dimostrando così di aver appreso la metodica di autosomministrazione delle Ig sc. Successivamente l'infermiere gestisce il follow-up tramite incontri telefonici stabiliti per verificare la correttezza della procedura, la comparsa di eventi avversi e la tollerabilità del prodotto.
Risultati. Nello studio sono stati inclusi 7 pazienti (dai 30 ai 75 anni) afferenti alla ns U.O. La durata media di terapia con Ig sc è pari a 9 mesi range 2-17 mesi. Nei pazienti con difficoltà motorie per la gestione manuale della metodica a seguito di esiti/attività di malattia, il training veniva effettuato ad un caregiver. 2 dei 7 pz sono stati addestrati con un caregiver.
Tutti i pazienti hanno appreso correttamente la metodica, dimostrandosi soddisfatti per il training ricevuto. Durante il follow-up si sono verificate alcune reazioni locali nel sito di iniezione che non hanno determinato alcuna variazione delle dosi o delle tempistiche di iniezione. Non si sono verificate reazioni maggiori e l'utilizzo di Ig sc è risultato ben tollerato. 1 paziente ha sospeso la terapia tornando a Ig ev causa ascesso cutaneo in sede di iniezione risoltosi con terapia antibiotica. Gli altri 6 hanno proseguito regolarmente la terapia sc. Tutti hanno riferito un evidente miglioramento della qualità di vita legato al non dover afferire alla nostra U.O. per eseguire la terapia. Le difficoltà incontrate dai pazienti durante il training sono risultate correlate alla paura dell'autosomministrazione, la gestione della pompa infusionale, la paura di eventuali reazioni indesiderate.
Conclusioni. L'esperienza descritta, dimostra l'efficacia in termini di formazione ma anche di follow-up, dell'ambulatorio infermieristico. L'infermiere è in grado di gestire in modo efficace la parte formativa e il follow-up, garantendo un appoggio diretto e continuativo al paziente che viene reso consapevole e motivato a esser parte diretta della terapia che assume, garantendo quindi una ottima aderenza terapeutica.

Keywords: *Sclerodermia, Immunoglobuline, Terapia sottocutanea.*

INDEX

LE ASSOCIAZIONI CLINICHE DEGLI ANTICORPI ANTI-PM/SCL NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA. ANALISI DELLA COORTE MULTICENTRICA EUSTAR. P156

M.G. Lazzaroni[1], S. Zingarelli[1], A. Furloni[1], I. Cavazzana[1], F. Franceschini[1], A. Tincani[1], S. Bellando-Randone[2], C. Caimmi[3], E. Hachulla[4], Y. Allanore[5], P. Airò[1]

[1]Spedali Civili e Unversità degli Studi di Brescia; [2]Università di Firenze e A.U.O.C., Firenze; [3]Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; [4]University Lille-Nord-de-France, Lille; [5]University Paris Descartes and Cochin Hospital, Paris

Scopo dello Studio. Gli anticorpi contro il complesso Pm/Scl sono presenti in pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc), ma anche polimiosite/dermatomiosite (PDM) e in sindromi overlap. Le principali associazioni cliniche degli anti-PM/Scl nella SSc, che includono calcinosi, coinvolgimento articolare and muscolare e interstiziopatia polmonare, sono state descritte da alcune ampie casistiche monocentriche o da studi multicentrici con un numero relativamente basso di pazienti. Attualmente vi sono ancora alcune associazioni da chiarire, che meritano ulteriori ricerche. In particolare, la crisi renale sclerodermica (SRC) è stata identificata recentemente in un'ampia coorte inglese di pazienti anti-Pm/Scl+ (4/70; 5.7%), un riscontro inatteso, dato che questo anticorpo non è solitamente considerato associato a questa complicanza (1).

L'obiettivo del presente studio è quello di valutare le associazioni cliniche degli anticorpi anti-PM/Scl nei pazienti SSc nell'ampia coorte multicentrica del database EUSTAR, con focus specifico sulla crisi renale sclerodermica.

Metodi. I pazienti con SSc del database EUSTAR sono stati inclusi quando l'item anti-PM/Scl era presente in almeno una delle visite. I dati venivano ricavati dall'ultima visita disponibili per ciascun paziente (tranne per la crisi renale).

Risultati. Il dato per gli anti-PM/Scl era disponibile in 8287 SSc pazienti dal database EUSTAR: 295 erano anti-PM/Scl +. Dopo l'esclusione di 145 pazienti con multipla positività autoanticorpale, 150 pazienti anti-PM/Scl + sono stati confrontati con 7992 anti-PM/Scl negativi. Tra questi, 2530 erano positivi per anti-centromero (ACA), 1933 per anti-topoisomerasi I

Tabella I - Risultati dell'analisi univariata e multivariata per sesso, età all'esordio e durata di malattia (N=8142 pazienti). I risultati sono presentati come numero/numero di dati disponibili (%) tranne dove diversamente specificato. *Dato ricavato considerando tutte le visite di ciascun paziente.

	Analisi univariata			Analisi multivariata		
Caratteristiche	**Anti-Pm/Scl -**	**Anti-Pm/Scl+**	**p Value**	**N dati disponibili (%)**	**OR (95% CI)**	**p Value**
Età all'esordio (anni, media (DS)) (n disponibile)	46.7 (14.5) (6885)	44.7 (15.1) (140)	0.081	7025 (86.3)	0.98 (0.90 - 0.99)	0.0015
Durata di malattia (mesi, media (DS)) (n disponibile)	152.2 (107.6) (6874)	129.5 (99.6) (139)	0.052	7013 (86.1)	0.975 (0.960 - 0.990)	0.0123
Sesso maschile	1140/7992 (14.2)	31/150 (20.7)	0.036	8142 (100.0)		0.4672
Etnia caucasica	6462/7992 (80.9)	126/140 (90.0)	0.332	8142 (100.0)		
Fenomeno di Raynaud	6904/7549 (91.5)	146/150 (97.3)	0.016	7699 (94.6)		
Sintomi esofagei	4317/766 (56.4)	93/150 (62.0)	0.190	7811 (95.9)		
Sintomi gastrici	1553/7337 (21.2)	49/150 (32.7)	0.008	7487 (92.0)		
Sintomi intestinali	1803/7587 (23.8)	63/150 (42.0)	<0.0001	7737 (95.0)	2.907 (1.390 - 4.442)	<0.0001
Crisi renale sclerodermica*	220/7045 (3.1)	8/150 (5.3)	0.126	7195 (88.4)		
Interessamento cutaneo diffuso	1990/7412 (54.7)	55/148 (45.3)	0.022	7560 (92.9)		0.4302
Ulcere digitali (correnti/pregresse)	2597/4973 (52.2)	66/126 (52.3)	0.97	5099 (62.6)		
Sinovite	734/7411 (9.9)	34/149 (22.8)	<0.0001	7560 (92.9)	1.934 (1.182 - 3.164)	0.0086
Joint contractures	2191/7152 (29.9)	64/149 (43.0)	<0.0001	7301 (89.7)		
Tendon friction rubs	404/7087 (5.8)	14/149 (9.4)	<0.0001	7236 (88.9)		
Debolezza muscolare	1177/7512 (15.7)	59/148 (39.9)	<0.0001	7660 (94.1)		
Atrofia muscolare	668/7334 (9.1)	37/148 (25.0)	<0.0001	7482 (91.9)		
Incremento CK	380/6259 (6.1)	47/140 (33.6)	<0.0001	6399 (78.6)	6.687 (4.185 - 10.685)	<0.0001
Blocchi di conduzione	880/5333(16.5)	35/131 (26.7)	0.029	5464 (67.1)		0.1045
Incremento PAPs (ECO)	976/5592 (17.5)	19/137 (13.9)	0.33	5729 (70.4)		
Fibrosi polmonare RX torace	64/117 (54.7)	1542/4527 (51.6)	<0.0001	4644 (57.0)	2.553 (1.657 - 3.932)	<0.0001

INDEX

(anti-TopoI), 186 per anti-RNA polimerasi III (anti-RNAP3) e 220 per anti-U1RNP.
La positività per anti-PM/Scl risultava associata con sesso maschile, interessamento muscolare, articolare e cutaneo diffuso, fibrosi polmonare alla RX torace, blocchi di conduzione cardiaci, sintomi intestinali e gastrici (Tabella 1). In analisi multivariata, corretta per età all'esordio, sesso e durata di malattia, le associazioni con l'interessamento articolare e muscolare, fibrosi polmonare, and e sintomi intestinali si confermavano (Tabella 1). La SRC è stata identificata in 8/150 pazienti anti-PM/Scl+ (5.3%) e in 220/7045 anti-PM/Scl- (3.1%; p: 0.126). Confrontando la frequenza di SRC tra i pazienti Pm-Scl+ ed i Pm-Scl- solo ACA+ o anti-Topo I+ (97/3953, 2.4%), l'associazione risultava invece statisticamente significativa (p: 0.028).
Conclusioni. Nella più ampia coorte di pazienti anti-PM-Scl positivi finora riportata, le ben note associazioni cliniche si sono confermate. Inoltre la SRC risulta essere significativamente più frequente rispetto ai pazienti ACA+ o Topo I+, verosimilmente per la ben nota aumentata frequenza di SRC tra gli anti RNAP3+ inclusi nel gruppo dei pazienti Pm/Scl-ACA- e TopoI- (2).

Bibliografia

1. Bruni C, et al. Rheumatology (Oxford). 2017; 56: 317-8.
2. Lazzaroni MG, et al. Journal of Rheumatology. 2017; 44: 639-647.

Ringraziamenti: Gli autori desiderano ringraziare l'associazione GILS (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) per il contributo sostanziale per questo progetto di ricerca.

Keywords: *Anti-Pm/Scl, Crisi renale, Overlap.*

INDEX

CASE REPORT: SCLEROSI SISTEMICA CON ESORDIO DURANTE GRAVIDANZA E SVILUPPO DI SCLEROSI CUTANEA DIFFUSA E CRISI RENALE SCLERODERMICA POST-PARTUM

P157

K. Gjeloshi, L. Maresca, F. Danzo, R. Ferrara, F. Masini, E. Pinotti, C. Romano, L.E. Adinolfi, G. Cuomo
Medicina Interna università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

La sclerosi sistemica (SSc) è una malattia del tessuto connettivo caratterizzata da fibrosi interstiziale e vasculopatia microangiopatica.
La crisi renale sclerodermica (CRS) è una complicanza severa della SSc, caratterizzata da ipertensione arteriosa maligna, danno renale acuto, scompenso cardiaco.
Caso Clinico. Giunge alla nostra osservazione una paziente di anni 37, inviata dal pronto soccorso per un sospetto di sclerosi sistemica. All'esame obiettivo presentava: pressione arteriosa 200/110 mmHg, frequenza cardiaca d107 b/m e frequenza respiratoria 22 atti/m. Si era rivolta al P.S per la comparsa improvvisa di un episodio di cefalea, confusione mentale e artromialgie.
Nell'anamnesi riferiva: comparsa di fenomeno di Raynaud trifasico a partire dal settimo mese di gravidanza. Dopo otto settimane dal parto, insorgevano i picchi ipertensivi, cefalea intensa e dispnea. Nello stesso periodo, riferiva aumento di consistenza della cute (torace, volto, mani, braccia ed avambracci), prurito e peggioramento del fenomeno di Raynaud. Durante il ricovero praticava i seguenti esami ematochimici: urea 63 mg/dl; creatininemia 1,9 mg/dl; LDH 333 U/I; PCR 1,03 mg/dl; leucociti 10770/microlitri di cui 7600 neutrofili; piastrine 102.000; ipocomplementemia C3 89 mg/dl; ipovitaminosi D 8 ng/mL. Il profilo autoanticorpale mostrava: ANA 1:160 con pattern punteggiato; negatività degli anti-topoisomerasi e anti-centromero; positività degli Anti-RNA polimerasi III (29 U/ml). L'esame delle urine mostrava: proteine 155 mg/L, proteinuria delle 24 ore 371 mg; riduzione della creatinina urinaria 40 mg/dl.
Inoltre, praticava i seguenti esami strumentali: TC torace ad alta risoluzione (sporadiche bolle enfisematose centrolobulari e parasettali nei lobi superiori, strie disventilatorie basali bilaterali); Radiografia esofago-stomaco-duodeno (RGE con risalita del mdc sino al III medio); Videocapillaroscopia (pattern tipo active con numerosi megacapillari e microemorragie); prove di funzionalità respiratoria (DLCO 68,9% e FVC 103 % del predetto). Un primo ecocardiogramma mostrava: ipertrofia concentrica del ventricolo sinistro e lieve riduzione della cinesi globale (FE 48%); minimo scollamento pericardico circonferenziale con iperecogenicità dei foglietti pericardici; PAPs nei limiti.
Iniziava terapia con captopril 50 mg x 3; acido acetilsalicilico 100 mg; nifedipina a rilascio prolungato 30 mg; omeprazolo 20 mg.
Non fu effettuata biopsia renale poiché con la precoce introduzione di ACE-inibitori il quadro clinico fu rapidamente controllato. Un secondo ecocardiogramma effettuato dopo 2 settimane, mostrava una conservata cinesi globale e segmentaria.
Discussione. La CRS si presenta in circa il 5% dei pazienti affetti da SSc, particolarmente all'esordio della malattia e nelle forme diffuse.
Tra i fattori di rischio della CRS ricordiamo la rapida progressione dell'interessamento cutaneo, la terapia corticosteroidea, la presenza di anti-RNA polimerasi III, la gravidanza e il sesso femminile. L'introduzione degli ACE-inibitori ha migliorato drasticamente la prognosi della CRS.

Bibliografia

1. Penn H, Qjm. 2007; 100: 485-494.
2. Shanmugam VK, Current opinion in rheumatology. 2012; 24: 669.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Crisi renale sclerodermica, Gravidanza post-partum.*

INDEX

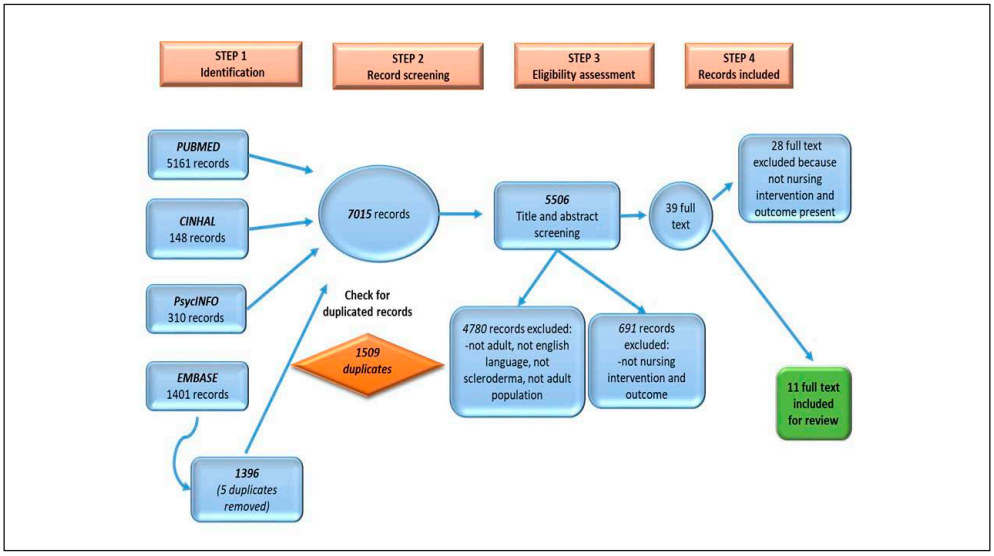
NURSING SENSITIVE OUTCOMES (NSO) IN SYSTEMIC SCLEROSIS (SSc): SYSTEMATIC LITERATURE REVIEW (SLR) FOR THE IDENTIFICATION OF A PRELIMINARY BEHAVIOURAL FLOW CHART FOR SSc CASE MANAGEMENT

P158

K. El Aoufy, L. Rasero, G. Piemonte, G. Virgili, S. Guiducci, C. Bruni, S. Bellando Randone, M. Matucci Cerinic
Università di Firenze

Background and Aim. SSc represents an important nursing challenge as it still lacks specific NSO. The aim of this SLR was to identify in SSc the NSO and the screening tools reported in the literature to design a preliminary behavioural flow chart for the nursing case management of SSc patients.
Methods. A SLR strategy was performed in the database Medline (PubMed), CINHAL, EMBASE and PsycINFO for identifying relevant studies that were assessed as eligible if they presented the following inclusion criteria: publication between 01/1990 and 01/2018, English language, SSc adult patients, with nursing interventions and outcomes. Interventional quantitative primary works were only included. Based on the listed inclusion/exclusion criteria, 2 reviewers assessed the eligibility of the identified studies based on title and abstract screening. Articles meeting the inclusion criteria were read as full text and further assessed for inclusion in the SR. Endnote software package was used to manage reference. Critical Appraisal Skills Programme tools were used to assess the quality of the included studies. Data on NSO were extracted independently by two reviewers and the OMERACT) comprehensive conceptual framework for health was used to contextualise and summarize findings.
Results. 7015 records were screened for title and abstract, 39 full-text were identified and further assessed. At the end of the revision, 11 studies were included in this SLR (3 randomized clinical trials, 1 pre-post retrospective study and 7 pre-post clinical studies). For the core area 'pathophysiological manifestations' 4 domains - health's status, digital ulcers, clinical efficacy and fatigue - and NSO - disease activity, level of skin damage, procedural pain, digital ulcer status, pain, gastrointestinal symptoms and fatigue- were identified. For the core area 'impact on life', 5 domains were found (functionality, patient knowledge, patient satisfaction, psychological status and quality of life) and the following NSOs were identified: physical function and parameters, health events, upper limb functionality, patient's knowledge of disease complications, degree of self-management, need for nursing instructions, self-efficacy, health efficacy, psychological state, depressive mood and quality of life.
Conclusions. The identified outcomes allow the preliminary structuring of a behavioural flow chart for nursing SSc case management. These items may be useful in the screening phase of the case management procedure taking in charge the patient for the first assessment. Moreover, they might be also useful for symptom management and in the monitoring and evaluation of patient's health. Further researches are warranted to examine the multidimensional and complex role of nursing in the management of SSc patients.

Keywords: *Nursing outcomes, Systemic sclerosis, Systematic literature review.*



INDEX

CORRELAZIONE TRA TEST DEL CAMMINO DEI 6 MINUTI E LE ALTERAZIONI AI PIEDI

P159

F. Danzo, F. Masini, K. Gjeloshi, L. Maresca, E. Pinotti, R. Ferrara, C. Romano, L.E. Adinolfi, G. Cuomo
Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Scopo. Nei pazienti affetti da patologie cardio-polmonari è comunemente utilizzato il test del cammino dei sei minuti (6 Minutes Walking Test, 6MWT), sia per valutare la risposta terapeutica che per determinare lo stato funzionale del paziente. Numerosi fattori possono influenzarne i risultati: effetti dell'allenamento, esperienza tecnica, incoraggiamento soggettivo, medicazioni, attività svolte durante il giorno del test, condizioni dell'apparato muscolo scheletrico. Diversi studi hanno dimostrato come una marcata limitazione dell'esercizio fisico fosse presente anche nei pazienti affetti da SSc senza coinvolgimento polmonare: questo per le manifestazioni a livello dell'apparato muscolo scheletrico (artriti, artralgie, debolezza e dolenzia muscolare) e per la vasculopatia periferica. Durante lo svolgimento del 6MWT bisogna considerare che il dolore della porzione distale degli arti inferiori rappresenti una delle primarie limitazioni al cammino, alterando quindi la distanza percorsa nel test, parametro che è stato dimostrato essere tra i maggiori predittori della severità e della mortalità della malattia sclerotica polmonare. Inoltre, il dolore agli arti inferiori è spesso dovuto ad un coinvolgimento dei piedi. Sebbene i problemi alle mani siano stati da sempre riconosciuti nei pazienti con SSc il riscontro di lesioni ai piedi è spesso presente, ma informazioni riguardo il coinvolgimento di questi risulta essere relativamente scarso. Il nostro obiettivo è di definire l'influenza delle lesioni ai piedi nel test del cammino dei sei minuti.
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti affetti da SSc afferenti all'ambulatorio di immunoreumatologia della nostra struttura precedentemente sottoposti al 6MWT e ad una scrupolosa valutazione podologica. Sono state registrate dal podologo specialista tutte le alterazioni degne di nota e sono state raggruppate per correlarle al 6MWT.
Risultati. 20 pazienti (20 femmine; subset cutaneo diffuso 3 pazienti). La media della distanza percorsa durante il test era di 437.3±56 metri (mediana 445; range 300-445). Dal punto di vista podologico furono valutate le alterazioni cutanee e funzionali; le pazienti presentavano le seguenti alterazioni: verruca 1; scleredema 8; onicocriptosi 1; sclerosi cutanea 8; ipercheratosi V dito 16; crampi in posizione orizzontale 9; cute secca 15; onicomicosi 3; fissurazione calcaneare 7; tinea pedis 1; fenomeno di Raynaud 8; Fascite plantare 1; metatarsalgia 5; unghie ipertrofiche 9; piede piatto 9; parestesie 3; ulcere 3; ipercheratosi plantare 12; alluce valgo 7. Non è risultata nessuna correlazione tra la singola alterazione del piede e la distanza percorsa nei sei minuti, ma la combinazione di almeno due alterazioni dei piedi (in particolare la presenza di ipercheratosi al V dito) correla con una ridotta distanza. In tabella i risultati relativi a tale correlazione (combinazione due alterazioni verso distanza percorsa del 6MWT)
Conclusioni. Il nostro studio dimostra che alterazioni combinate dei piedi, di frequente riscontro negli sclerodermici, possono rappresentare un elemento che riduce la performance del 6MWT. Questi dati potrebbero avere un'eco maggiore se potessero essere verificati su ampie casistiche di pazienti sclerodermici.

Keywords: *6MWT, Lesioni piedi, Tolleranza esercizio fisico.*

Combinazione	Rho	CI 95%	p
Ipercheratosi V dito +metatarsalgia	-0.52	Da -0.79 a -0.09	0.018
Ipercheratosi V dito + onicocriptosi	-0.52	Da -0.79 a -0.09	0.018
Ipercheratosi V dito +sclerosi cutanea	-0.52	Da -0.79 a -0.09	0.018
	Distanza percorsa in metri del 6MWT		

INDEX

AUTOANTIBODIES IN SCLERODERMA: ONLY USEFUL DIAGNOSTIC AND PROGNOSTIC TOOLS OR PATHOGENETIC REGULATORS?

P160

S. Cheleschi[2], C. Corallo[1], M. Cutolo[3], S. Soldano[3], A. Fioravanti[2], F. Bellisai[2], M. Galeazzi[2], R. Nuti[1], N. Giordano[1], G. Pecetti[4]
[1]Scleroderma Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [2]Rheumatology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [3]Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Genoa; [4]Medical and Scientific Direction, Actelion Pharmaceuticals, Imola (BO)

Background. The importance of systemic sclerosis (SSc) autoantibodies for diagnosis has become increasingly recognized, as evidence by incorporation into the 2013 ACR/EULAR clinical classification criteria (1). Clear prognostic and phenotypic associations with cutaneous subtype and internal organ involvement have been extensively described (1). However, little is known about the potential of those autoantibodies to exert a direct pathogenetic role in the disease (1). The aim of the study is to assess the potential pathogenetic role of anti-topo isomerase I (Topo-I) and anti-centromere B (Cenp-B) autoantibodies to induce pro-fibrotic markers in dermal fibroblasts.
Methods. Dermal fibroblasts were isolated from unaffected and affected skin samples of (n=10) limited cutaneous SSc (LcSSc) and from (n=10) healthy subjects. Fibroblasts were stimulated with Topo-I, Cenp-B and control IgGs in ratios 1:100 and 1:200 for 24 and 48 hours. Cells were also incubated with 10% SSc Topo-I+, Cenp-B+ serum and with 10% control serum for 24 and 48 hours. Viability was assessed by MTT test, while apoptosis was assessed by flow cytometry. Activation of pro-fibrotic genes ACTA2, COL1A1 and TAGLN was evaluated by quantitative-real-time-PCR (qPCR), while the respective protein levels alpha-smooth-muscle actin (α-SMA), type-I-collagen (Col-I) and SM22 were assessed by immunocitochemistry (ICC).
Results. MTT test showed that Cenp-B ($p<0.05$) and with more extent Topo-I ($p<0.01$) IgGs reduced unaffected LcSSc and control fibroblast viability in a time- and dilution-dependent manner compared to control IgGs. Similar results were obtained with Cenp-B+ ($p<0.05$) and Topo-I+ ($p<0.01$) sera compared to control sera. Flow cytometry analysis revealed that both Cenp-B/Topo-I IgGs and Cenp-B+/Topo-I+ sera induce apoptosis in unaffected LcSSc and control fibroblasts only, while affected LcSSc fibroblasts showed apoptosis resistance. qPCR showed that basal levels of pro-fibrotic markers ACTA2, COL1A1 and TAGLN were upregulated in affected LcSSc fibroblasts compared to LcSSc unaffected and to control ones. Stimulation with Cenp-B and Topo-I IgGs and with Cenp-B+ and Topo-I+ sera statistically increased all the profibrotic markers compared to control IgGs ($p<0.05$) and to control sera ($p<0.05$). Finally, ICC proved that α-SMA, Col-1 and SM22 levels were upregulated in a time- and dilution-dependent manner in unaffected LcSSc and control fibroblasts upon stimulation with Cenp-B and Topo-I IgGs and with Cenp-B+ and Topo-I+ sera, while they remained stably high in affected LcSSc fibroblasts.
Conclusions. This study demonstrates the pathogenetic role of SSc-related autoantibodies to directly induce pro-fibrotic activation in dermal fibroblasts. Therefore, besides the diagnostic and prognostic use of those autoantibodies in SSc, more emphasis in understanding their pathogenetic role is needed to address specific targeted therapies in the early stages of the disease.

References

1. Denton CP. Advances in pathogenesis and treatment of systemic sclerosis. Clin Med (Lond). 2016; 16: 55-60.

Keywords: *Pathogenesis, Autoantibodies, Dermal fibroblasts.*

INDEX

PERIOSTIN EXPRESSION ON UNINVOLVED SKIN: POSSIBLE BIOMARKER OF SEVERITY AND DISEASE PROGRESSION IN SYSTEMIC SCLEROSIS

P161

G. De Luca[1], C. Campochiaro[1], S. Franchini[1], S. Burastero[1], S. Sartorelli[1], A. Giachi[1], C. Doglioni[2], L. Dagna[1]
[1]Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, IRCCS San Raffaele, Milan; [2]Unit of Pathology, IRCCS San Raffaele, Milan

Objective. To determine periostin (PN) skin expression in patients affected by Systemic Sclerosis (SSc) and the possible role of PN as a prognostic biomarker.
Methods. We enrolled 35 patients with SSc (ACR/EULAR-2013) and classified as diffuse (d-SSc) or limited (l-SSc), 15 patients with early-SSc (sec. LeRoy) and 30 sex-matched healthy controls. PN serum levels were determined by ELISA. PN skin expression was determined by immunohistochemistry (IHC) on paired involved and uninvolved 5-mm skin biopsy samples in a subgroup of 10 d-SSc and 10 l-SSc patients and in 5 healthy controls, as previously described. SSc skin sections were stained with PN in combination with a-SMA, CD68, CD3, CD4, CD8, CD163, CD20 and CD131. Patients were followed up for 3 months.
Results. On IHC, skin samples from involved skin of SSc patients with both l-SSc and d-SSc showed a remarkably high expression of PN in the upper dermis and a robust PN staining in the fibrotic and inflammatory (lymphocytic/macrophagic) areas of the lower dermis. Interestingly, an identical PN immunohistochemical expression was evident in the uninvolved skin from patients with d-SSc. Conversely, in 7 out of 10 l-SSc patients PN expression was absent on uninvolved skin. In the remaining 3 l-SSc ACA+ patients, a mild PN expression on IHC was detectable and PN skin expression was the only IHC-differential finding on the uninvolved skin between d-SSc and l-SSc patients. At 3 months, all of 3 l-SSc patients with mild PN IHC expression on uninvolved skin presented a dramatic skin progression with >30% increase in the modified Rodnan skin score (mRSS). Whereas in the 7 l-SSc patients without PN skin expression, a stability of the mRSS was observed. PN serum levels were higher in SSc patients compared to controls (32.7±8.0 vs 27.7±7.3 ng/ml, $p<0.001$), while its levels were comparable among different groups. No differences in PN serum levels emerged with respect to disease subtype, disease duration, presence and extent of organ involvement, autoantibodies profile and current or previous treatment, apart from higher levels in SSc patients with active pattern on nailfold videocapillaroscopy and a history of digital ulcers ($p <0.02$). Chiefly, PN serum levels did not correlate to the extent of skin or lung disease.
Conclusions. PN skin expression evaluated by IHC on uninvolved skin could differentiate d-SSc from l-SSc patients. The detection of PN expression on uninvolved skin in early l-SSc patients could be useful in detecting the ones at higher risk of skin progression.

Keywords: *Periostina, Biomarker, Skin biopsy.*

INDEX

UN CALO DEI LIVELLI SIERICI DI VITAMINA D AUMENTA IL RISCHIO DI SVILUPPARE ULCERE ISCHEMICHE DIGITALI IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P162

C. Caimmi, E. Bertoldo, A. Pozza, P. Caramaschi, A. Venturini, O. Viapiana, M. Rossini
U.O.C. di Reumatologia, Università di Verona

Scopo del lavoro. Valutazione della relazione fra variazione dei livelli sierici di vitamina D e andamento della malattia in pazienti affetti da sclerosi sistemica.
Materiali e Metodi. Studio retrospettivo su 65 pazienti. Sono stati confrontati i dati attuali rispetto a quelli raccolti 5 anni fa inerenti le caratteristiche di malattia unitamente ai livelli sierici di vitamina D.
Risultati. La tabella riassume le principali caratteristiche della popolazione in studio. I valori medi di vitamina D, sia pregressi che attuali, risultavano nel range di norma; tuttavia il 50.8% e il 41.5% dei pazienti rispettivamente presentavano livelli inferiori a 30 ng/ml. I pazienti supplementati al basale erano 39 (60.0%) ed al termine del follow up 45 (69.2%). Ciononostante, 31 pazienti (47.7%) hanno dimostrato un calo nei livelli sierici di vitamina D fra i due punti, con una mediana di calo di 20±32 ng/ml pari al 61±67% di riduzione rispetto al basale. Nel corso del follow up, degli 8 pazienti (12.3%) che hanno sviluppato ulcere ischemiche digitali ben 7 (87.5%) presentavano un calo della concentrazione di vitamina D, mentre tale riduzione è stata registrata solo in 22 casi (38.5%) fra i pazienti che non hanno presentato la complicanza (p=0.016, OR (IC95%): 9.6 (1.1-83.3). Considerato il basso numero di pazienti con ulcere incidenti e la distribuzione non normale del delta vitamina D l'analisi multivariata è risultata limitata, ma ha dimostrato che i pazienti che mostravano un calo della concentrazione di vitamina D durante il follow up avevano un rischio aumentato di sviluppare ulcere, sia dopo correzione per anamnesi positiva per ulcere digitali ischemiche (OR (IC95%): 13.2 (1.5-125), p=0.022), che per il valore di Rodnan skin score alla prima valutazione (OR (IC95%): 13.2 (1.4-125), p=0.025). Non si sono evidenziate altre correlazioni fra le variazioni dei livelli di vitamina D ed altre caratteristiche di malattia.

Tabella I

Età#	57.7 (11.7)
Sesso (F)*	56 (86.2)
BMI (kg\m2) #	25.6 (4.4)
Durata di malattia (anni) #	9.5 (5.2)
Subset limitato*	45 (69.2)
mRSS#	9 (5)
Pregresse DU#	18 (27.7)
FVC (%)#	103 (21)
DLCO (%)#	76 (19)
ILD*	12 (18.5)
PAH*	1 (1.5)
Vasodilatori*	65 (100)
Immunosoppressori*	18 (27.7)
Vitamina D (ng\ml) #	32 (18)

#espressi come media (deviazione standard), *espressi come valore assoluto (%). Legenda: FVC: capacità vitale forzata, DLCO: diffusione del monossido di carbonio; ILD: interstiziopatia; PAH: ipertensione arteriosa polmonare

Conclusioni. Questo lavoro preliminare pare mostrare che una riduzione dei livelli sierici di vitamina D aumenta il rischio a lungo termine di sviluppare ulcere ischemiche digitali. Ulteriori studi su casistiche più ampie sono necessari.

Keywords: *Sclerodermia, Vitamina D, Ulcere digitali ischemiche.*

INDEX

APPLICAZIONE NELLA PRATICA CLINICA QUOTIDIANA DELL'ALGORITMO DETECT PER LA DIAGNOSI PRECOCE DI IPERTENSIONE POLMONARE NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P163

E. Bruschi, G. Sakellariou, P. Scuri, A. Grosu, A.L. Vecchi, M. Senni, M. Limonta
ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo del lavoro. L'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) rappresenta una severa complicanza della Sclerosi sistemica (SSc). Il miglioramento della sopravvivenza legato ad una diagnosi precoce (1) e al tempestivo inizio del trattamento, ha portato alla creazione di strategie di screening per identificare i pazienti (pz) a rischio per PAH, candidabili al cateterismo cardiaco destro (RHC), gold standard per la diagnosi. L'algoritmo DETECT (2) è stato sviluppato per fornire uno strumento di screening per PAH nei pazienti con SSc.
Obiettivo dello studio è stato quello di applicare l'algoritmo Detect nei pz con SSc seguiti presso il nostro centro, al fine di valutarne la facilità di utilizzo e la capacità di identificare i pz a maggior rischio di sviluppare PAH.
Materiali e Metodi. L'algoritmo DETECT è stato applicato a pazienti consecutivamente afferenti a una struttura di Reumatologia. L'algoritmo è composto da un primo step di variabili non ecocardiografiche (rapporto FVC%/DLCO%, teleangectasie, presenza di anticorpi anti-centromero (ACA), NTproBNP, acido urico, deviazione assiale destra all'ECG), che consente di escludere i pz a basso rischio di PAH (score <300). I pazienti con rischio significativo (sensibilità 97%) sono stati sottoposti a ecocardiogramma mirato. Il secondo step si basa su variabili ecocardiografiche (velocità di flusso trans-tricuspidalico, area dell'atrio destro) per ottenere un secondo punteggio, che pone (>35) o esclude l'indicazione a RHC (specificità 35%).
Risultati. Sono stati valutati 186 pz (22 uomini), età media 56±15 anni, durata di malattia 9±7 anni, 42% ACA+. Sono stati esclusi 168 pz, 10 perché già in terapia con ERA per ulcere digitali, 1 per insufficienza renale cronica e 1 per severa interstiziopatia (FVC <40%), 7 per patologia del cuore sinistro, 25 per durata di malattia <3 anni; in 4 pz era già nota PAH; in 120 casi la DLCO era >60%.
In 18 pz (10% tot, 16 donne, età media 58±14 anni, durata malattia 10±6 anni) è stato possibile applicare l'algoritmo, utilizzando il PAH detection calculator. In 14 pz (78%) l'interessamento cutaneo era limitato, 8 (44%) presentavano teleangectasie, 5 (28%) erano ACA +. In 10 casi (56%) vi era indicazione ad effettuare ecocardiogramma (score >300), eseguito per ora in 6 pz. Al secondo step 2 su 6 pz (33%) hanno ottenuto score >35, e sono in attesa di effettuare RHC.
Conclusioni. La nostra esperienza ha testato la facilità di applicazione dell'algoritmo DETECT nella pratica clinica quotidiana, e ha confermato la necessità di effettuare una valutazione ecocardiografica mirata nei pazienti con SSc limitata, durata di malattia >3 anni e DLCO <60%. I pz saranno sottoposti quanto prima a RHC, necessario per confermare o escludere la diagnosi di PAH.

Bibliografia
1. Humbert M, at al. Arthritis & Rheumatism. 2011.
2. Coghlan JG, et al. Ann Rheum Dis. 2013.

Keywords: *Ipertensione polmonare, Diagnosi precoce, Algoritmo.*

INDEX

EFFICACIA E SICUREZZA DEL TRATTAMENTO DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE (ILD) E DELLA FIBROSI CUTANEA IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA (SSc) CON CICLOFOSFAMIDE (CYC): STUDIO MULTICENTRICO DI CONFRONTO TRA SOMMINISTRAZIONE ORALE ED ENDOVENOSA

P164

C. Bruni[1], D.P. Tashkin[2], V. Steen[3], Y. Allanore[4], O. Distler[5], J. Grotts[6], M. Matucci-Cerinic[1], D.E. Furst[7]

[1]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione di Reumatologia, Università di Firenze; [2]Division of Pulmonary Medicine and Critical Care, Department of Medicine, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, USA; [3]Rheumatology Division, Department of Medicine, Georgetown University, Washington, USA; [4]Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Service de Rhumatologie A, Hôpital Cochin, Paris, France; [5]Department of Rheumatology, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland; [6]Department of Medicine Statistics Core, University of California at Los Angeles, Los Angeles, USA; [7]Department of Medicine, Division of Rheumatology, University of California Los Angeles, Los Angeles, USA

Scopo del lavoro. Numerosi studi hanno testato l'effetto della CYC sull'ILD e sulla fibrosi cutanea in corso di SSc. In particolare, due studi randomizzati controllati hanno mostrato un effetto modesto ma significativo della CYC orale, comparabile al micofenolato mofetile e superiore rispetto al placebo. Ad oggi, molti centri utilizzano la CYC ev sostenendo un profilo di sicurezza migliore. Oggetto del nostro studio è stato quindi il confronto tra la CYC orale ed ev, sia per l'efficacia su SSc-ILD e/o sulla fibrosi cutanea, sia per il profilo di sicurezza.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato pazienti arruolati nel database EUSTAR e negli Scleroderma Lung Study I e II, trattati con CYC orale o ev per almeno 6 mesi e con un follow-up di 12 mesi dopo la fine del trattamento. Sono stati raccolti dati sulla sicurezza ([sia eventi avversi seri (SAE) che non seri (AE)] e dati di efficacia [variazione %FVC, %DLCO, %mRSS] e valutati sia alla fine del trattamento (EoT) che alla fine del follow-up (FU).

Risultati. Abbiamo arruolato 149 pazienti trattati con CYC orale e 153 trattati con CYC ev. I due gruppi differivano al basale per etnia, precedente esposizione a DMARD, precedente/concomitante terapia steroidea e suo dosaggio, prevalenza di ulcere digitali ed ipertensione arteriosa (Tab. I).

Efficacia: Comparando i due gruppi, nonostante %FVC e %DLCO significativamente differenti al basale, i cambiamenti

Table I - Differences between po ad iv group at baseline.

	Oral CYC (149 pts)	Intravenous CYC (153 pts)	p
Male gender, n(%)	28 (18,8)	29 (19,0)	>0,999
Caucasian race, n(%)	104 (69,8)	146 (95,4)	**<0,001**
Afro-american race, n(%)	23 (15,4)	0 (0)	**<0,001**
Diffuse skin subset, n(%)	89 (59,7)	90 (59,2)	0,487
mRSS at baseline, median (IQR)	13 (7-20)	12 (6-20)	0,487
ATA positive, n (%)	60 (50,8)	96 (59,2)	0,177
ACA positive, n (%)	4 (3,4)	9 (6,0)	0,398
ARA positive, n (%)	14 (12)	9 (8,7)	0,51
Previous steroid exposure, n(%)	42 (28,4)	70 (46,7)	**0,001**
Previous DMARD exposure, n(%)	35 (23,5)	62 (41,3)	**0,001**
Steroid treatment at baseline, n(%)	51 (34,6)	111 (72,5)	**<0,001**
Steroid dosage at baseline (mg), median (IQR)	0 (0-5)	5 (0-10)	**<0,001**
CYC treatment duration (days), median (IQR)	365 (365-366)	343 (194-514)	**0,035**
CYC daily dose (mg), median (IQR)	106,6 (93,1-132,3)	33,3 (23,3-40)	**0,001**
CYC cumulative dosage (g), median (IQR)	39,4 (32,7-47,1)	9,2 (5,6-13,6)	**<0,001**
Steroid treatment at EoT, n(%)	55 (37,2)	111 (72,5)	**<0,001**
Steroid dosage at EoT (mg), median (IQR)	0 (0-5)	5 (2,25-10)	**<0,001**
DMARD treatment started at EoT, n(%)	12 88,1)	45 (29,4)	**<0,001**
Smoking history, n(%)	21 (14,6)	10 (6,6)	**0,035**
Arthritis, n (%)	39 (26,4)	51 (33,3)	0,209
PAH, n(%)	0 (0)	5 (3,8)	0,159
Muscle involvement, n (%)	14 (9,5)	22 (14,4)	0,216
Cardiomyopathy, n (%)	8 (5,4)	15 (9,8)	0,194
GERD, n (%)	114 (76,5)	122 (79,7)	0,578
Intestinal malabsorption, n (%)	9 (6,0)	13 (8,6)	0,508
Bacterial overgrowth, n (%)	12 (8,1)	12 (7,9)	>0,999
ILD prevalence, n(%)	125 (87,4)	143 (93,5)	0,111
%FVC at baseline, median (IQR)	69 (60-75)	83 (68-96)	**<0,001**
%DLco at baseline, median (IQR)	51 (40-63)	56 (42-71)	**0,022**
History/presence of digital ulcers, n(%)	40 (26,8)	64 (42,1)	**0,008**
History/presence of arterial hypertension, n(%)	40 (26,8)	25 (16,3)	**0,035**

BL=baseline visit; CYC=cyclophosphamide, DMARD=disease modifying ant rheumatic drug, Eot= end of treatment visit; FVC=forced vital capacity, DLco= lung diffusion of carbon oxyde, ILD= interstitial lung disease; PAH=pulmonary arterial hypertension; mRSS= modified Rodnan skin score, ATA=anti topoisomerase I antibodies; ACA= anti-centromere antibodies; ARA=anti RNA polimerase III antibodies, IQR=inter-quartile range

INDEX

Table II - Efficacy and safety profile of oral and intravenous CYC at end of treatment and end of follow-up evalutions.

	END vs BL			FU vs END		
	Oral CYC (149 pts)	Intravenous CYC (153 pts)	p	Oral CYC (149 pts)	Intravenous CYC (153 pts)	p
Change in mRSS	-3,0 ± 5,8	-1,9 ± 5,9	0,128	-1,4 ± 6,4	-0,8 ± 5,0	0,393
Change in %FVC	+0,1 ± 8,4	-0,6 v 13,3	0,629	-0,5 ± 9,0	-1,1 ± 10,3	0,655
Change in %Dlco	-3,9 ± 13,5	-4,3 ± 13,0	0,794	-0,6 ± 11,0	-1,9 ± 11,3	0,369
Serious Adverse events, n (%)	21 (14,5)	21 (14)	>0,999	13 (9.4)	29 (19.3)	**0,025**
Death, n (%)	0 (0)	0 (0)	N.A.	5 (3.5)	7 (4.7)	0,834
Platelet <100000, n (%)	5 (3.4)	0 (0)	0,065	1 (0.7)	0 (0)	0,966
Haemoglobin <8,0, n (%)	2 (1.4)	1 (0.7)	0,972	1 (0.7)	1 (0.7)	>0,999
Leukocytes <2500, n (%)	32 (22.1)	2 (1.3)	**<0,001**	0 (0)	2 (1.3)	0,515
Gastrointestinal bleeding, n (%)	4 (2.8)	2 (1.3)	0,649	2 (1.5)	1 (0.7)	0,936
Haemorrhagic Cystitis, n (%)	8 (5.5)	0 (0)	**0,011**	1 (0.7)	0 (0)	0,989
Serious Infections, n (%)	5 (3.4)	7 (4.6)	0,804	3 (2)	9 (5.9)	0,154
Cancer new diagnosis, n (%)	2 (1.4)	2 (1.3)	>0,999	6 (4.4)	4 (2.7)	0,647
Oxygen supplementation needed,n (%)	4 (2.7)	12 (8)	0,079	3 (2)	11 (7,2)	**0,049**
Total parenteral nutrition, n (%)	2 (1.4)	0 (0)	0,469	3 (2)	1 (0.7)	0,566
Cardiomyopathy new diagnosis, n (%)	8 (5,4)	15 (9,8)	0,194	3 (2)	5 (3,3)	0,084
Amenorrhea, n(%)	6 (4)	6 (3,9)	>0,999	0 (0)	0 (0)	N.A.
Alopecia, n(%)	29 (19,5)	2 (1,3)	**<0,001**	1 (0,7)	0 (0)	0,488

CYC=cyclophosphamide, DMARD=disease modifying ant rheumatic drug, FVC=forced vital capacity, DLco= lung diffusion of carbon oxyde; mRSS= modified Rodnan skin score, IQR=inter-quartile range

di %FVC, %DLCO e mRSS alla EOT vs basale e al FU rispetto alla EOT non hanno mostrato una differenza statisticamente significativa (Tab. II). All'analisi multivariata, nessuna variabile era indipendentemente predittiva per il cambiamento di %FVC a nessuna visita. Il cambiamento della %DLCO era influenzato dal valore basale di %DLCO e dalla storia di cardiomiopatia alla EoT, mentre dalla storia di coinvolgimento muscolare SSc-correlato alla FU. Il mRSS basale si è mostrato l'unica variabile indipendente con impatto significativo sul cambiamento di mRSS.
Sicurezza: nel gruppo CYC orale sono stati significativamente osservati più casi di leucopenia, cistite emorragica e alopecia alla EoT. Contrariamente, una percentuale maggiore di SAE e di ossigenoterapia sono state rilevate al FU per il gruppo CYC ev. Inoltre, la dose cumulativa di CYC si è mostrata significativamente più alta nel gruppo in trattamento orale.
Conclusioni. Questo studio ha generato l'ipotesi di una simile efficacia di un anno di CYC orale ed ev. Contrariamente, i profili di sicurezza delle due vie di somministrazione di sono mostrati differenti, sia come tempo di insorgenza che come tipologia degli eventi avversi. Nonostante un significativo più alto dosaggio di steroidi e utilizzo di DMARD nel gruppo trattato con CYC ev (verosimilmente come terapia di mantenimento), questi non hanno mostrato un impatto significativo sulla sicurezza né sull'efficacia. Rimangono necessari studi randomizzati o caso-controllo per estendere e confermare i nostri dati.

Keywords: *Ciclofosfamide, Efficacia, Sicurezza.*

INDEX

STUDIO DELL'ESPRESSIONE DI CD86 IN FIBROBLASTI DI CUTE ISOLATI DA PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: EFFETTI IN VITRO DI CTLA4-IG

P165

M. Cutolo[1], P. Montagna[1], S. Soldano[1], A.C. Trombetta[1], P. Contini[2], S. Paolino[1], C. Pizzorni[1], E. Alessandri[1], M. Patanè[1], B. Ruaro[1], A. Sulli[1], S. Scabini[3], E. Stratta[3], R. Brizzolara[1]

[1]Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, DiMI, Università di Genova, IRCCS Policlinico San Martino, Genova;
[2]Divisione di Immunologia Clinica, DiMI, Università di Genova, IRCCS Policlinico San Martino, Genova;
[3]Chirurgia Oncologica, Dipartimento di Chirurgia, IRCCS Policlinico San Martino, Genova

Scopo del lavoro. I fibroblasti di cute sono coinvolti nell'eccessiva produzione di proteine della matrice extracellulare che caratterizza la fibrosi nella sclerodermia (SSc) (1). I miofibroblasti, che sono caratterizzati dall'elevata espressione di molecole pro-fibrotiche (alfa-SMA: alfa-smooth muscle actin; S100A4: fibroblast-specific protein-1) e da un'aumentata produzione di proteine della matrice (FN: fibronettina; collagene di tipo I e III), possono derivare dall'attivazione e dal differenziamento di fibroblasti residenti in seguito a diversi stimoli profibrotici (2). La molecola di fusione CTLA4-Ig interagisce con CD86 e può avere effetti immuno-modulatori sulla cellula bersaglio (3). Lo scopo dello studio è stato di valutare l'espressione di CD86 su fibroblasti di cute SSc e gli effetti in vitro della molecola CTLA4-Ig, in colture di fibroblasti di cute.
Materiali e Metodi. Le biopsie di cute sono state ottenute da 8 pazienti SSc con limitato interessamento cutaneo (trattati solo con vasodilatatori, principalmente prostacicline) e da 4 soggetti sani, dopo firma del consenso informato e approvazione dello studio da parte del Comitato Etico Locale. Dopo 8 giorni di coltura (T8), i fibroblasti isolati dalle biopsie sono stati trattati per 24, 48 ore con CTLA4-Ig (10, 50, 100 e 500 microgrammi/ml). Fibroblasti non trattati sono stati utilizzati come condizione di controllo.
La valutazione quantitativa dell'espressione di CD86 è stata effettuata tramite real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). Inoltre, sono state allestite colture di macrofagi isolati da sangue periferico (PBMCs) di pazienti SSc.
L'analisi statistica è stata eseguita tramite il test non parametrico Mann-Whitney.

Risultati. I fibroblasti di cute SSc in coltura hanno mostrato livelli di espressione genica per CD86 molto bassi, rispetto ai macrofagi SSc, considerati come controllo positivo per l'espressione di CD86 (99% in meno). Inoltre, I fibroblasti SSc trattati per 24 e 48 ore con CTLA4-Ig (10, 50, 100 e 500 microgrammi/ml) non hanno mostrato alcuna modulazione significativa dei livelli di espressione genica di CD86, rispetto ai fibroblasti non trattati (CNT). Diversamente, i fibroblasti sani, trattati con CTLA4-Ig per 24 e 48 ore hanno evidenziato una diminuzione significativa dell'espressione genica di CD86, dopo il trattamento con la dose più alta (500 microgrammi/ml), rispetto ai CNT (0.16% e 0.64% in meno, rispettivamente) ($p<0.05$).
Conclusioni. In questo studio a brevi tempistiche (24, 48 ore), non sono stati dimostrati a livello genico effetti significativi del trattamento con CTLA4-Ig su fibroblasti di cute SSc. Questo risultato potrebbe essere collegato alla limitata espressione di CD86, conseguente all'elevato grado di differenziamento dei fibroblasti SSc. Al contrario, il trattamento con CTLA4-Ig di fibroblasti di cute sani sembra aver indotto una diminuzione significativa dell'espressione di CD86.

Bibliografia

1. Asano Y. J Dermatol. 2017; Epub ahead of print. Review.
2. Hin ZB, Phan SH, et al. Am J Pathol. 2007; 170: 1807-16.
3. Cutolo M, et al. Arthritis Res Ther. 2009; 11: 176-85

Keywords: *CTLA4-Ig, Fibroblasti, Sclerodermia.*

INDEX

EFFETTI IN VITRO DEL TRATTAMENTO CON CTLA4-IG IN COLTURE DI FIBROCITI ISOLATI DA SANGUE PERIFERICO DI PAZIENTI SSc

P166

M. Cutolo[1], P. Montagna[1], S. Soldano[1], A.C. Trombetta[1], P. Contini[2], S. Paolino[1], C. Pizzorni[1], E. Alessandri[1], M. Patanè[1], B. Ruaro[1], A. Sulli[1], R. Brizzolara[1]

[1]Laboratorio di Ricerca e Clinica Reumatologica, DiMI, Università di Genova, IRCCS Policlinico San Martino, Genova; [2]Divisione di Immunologia Clinica, DiMI, Università di Genova, IRCCS Policlinico San Martino, Genova

Scopo del lavoro. I fibrociti circolanti (FC) sono cellule di derivazione midollare che esprimono sia marcatori di origine ematopoietica (CD45, MHC classe II), sia marcatori di origine stromale (collagene I, III), insieme a recettori per le chemochine, che regolano la loro migrazione nei distretti infiammatori (CXCR4, CCR2, CCR7) (1). In particolare, i FC possono migrare nei tessuti interessati dalla patologia sclerodermica (SSc) e differenziarsi in fibroblasti/miofibroblasti (2). I FC esprimono la molecola costimolatoria CD86 (B7.2) e le molecole di adesione CD11a, CD54, ICAM-1, e CD58.
La molecola di fusione CTLA4-Ig interagisce con CD86 e può avere effetti immuno-modulatori sulla cellula bersaglio (3).
Lo scopo dello studio è stato di valutare gli effetti in vitro della molecola CTLA4-Ig, in colture di FC umani.
Materiali e Metodi. I fibrociti circolanti sono stati ottenuti da prelievi di sangue periferico (8 pazienti SSc con limitato interessamento cutaneo, trattati solo con vasodilatatori, principalmente prostacicline e 4 soggetti sani), dopo firma del consenso informato. I FC sono stati analizzati al FACS (fluorescence-activated cell sorter analysis), al tempo basale (T0) e dopo 8 giorni di coltura (T8), per l'espressione di CD45, collagene di tipo I (COL I), CXCR4, CD14, CD86, e HLA-DRII. I FC coltivati per 8 giorni sono stati trattati per 3 h con CTLA4-Ig (10, 50, 100 e 500 microgrammi/ml) ed è stata eseguita l'analisi quantitativa dell'espressione genica per CD86, COL I, IL1beta, TGFbeta, alfaSMA, S100A4, CXCR2, CXCR4, CD11a tramite quantitative real-time polymerase chain reaction (qRT-PCR). L'analisi statistica è stata eseguita tramite il test non parametrico Mann-Whitney.

Risultati. I FC SSc non trattati, hanno mostrato all'analisi in qRT-PCR, un'espressione del gene per CD86 più elevata rispetto ai FC sani. Ugualmente anche l'espressione genica per alfaSMA, S100A4, TGFbeta e COL I è risultata maggiore nei FC SSc rispetto ai FC sani.
Dopo il trattamento con CTLA4-Ig, solo nei FC SSc, l'espressione genica di alfaSMA, COL I e CD11a è risultata significativamente diminuita ($p<0.01$, $p<0.05$, $p<0.05$), mentre l'espressione genica di S100A4 è risultata significativamente aumentata ($p<0.01$), rispetto ai FC non trattati.
L'espressione genica di CD86 e CXCR4 è risultata diminuita (non significativamente) dopo il trattamento con CTLA4-Ig 500 microgrammi/ml. I FC SSc non hanno evidenziato variazioni significative per l'espressione di TGFbeta, IL1beta e CXCR2, rispetto ai FC non trattati.
Conclusioni. Nei pazienti affetti da SSc con interessamento cutaneo limitato i FC sembrerebbero essere responsivi e downregolati dopo trattamento in vitro CTLA4-Ig, suggerendo un possibile effetto antifibrotico su queste cellule prima del loro homing nei distretti infiammatori e del loro possibile differenziamento in miofibroblasti.

Bibliografia

1. Bucala R. Mol Med. 2015; 2: S3-5.
2. Keeleya EC, et al. The International Journal of Biochemistry & Cell Biology. 2010; 42: 535-42.
3. Cutolo M, et al. Arthritis Res Ther. 2009; 11: 176-85

Keywords: *CTLA4-Ig, Fibrociti, Sclerodermia.*

INDEX

EFFETTI DI UN TRATTAMENTO DI ESERCIZI DOMICILIARI ASSOCIATI AL TEMPOROMANDIBULAR-DISORDER (TMD)-RELIEF E ALL'OPTRAGATE PER LA RIABILITAZIONE DEL VOLTO SCLERODERMICO

P167

N. Mauro[1], M. Passalacqua[2], M. Baccini[3], S. Guducci[4], C. Bruni[4], L. Cometi[4], J. Blagojevic[4], G. Fiori[4], F. Bartoli[4], S. Maddali-Bongi[5], M. Mitola[6], M. Matucci-Cerinic[4], S. Bellando-Randone[4]

[1]Università degli Studi di Firenze; [2]Associazione Multidisciplinare Riabilitazione Reumatologica. AMuRR, Firenze; [3]Azienda Ospedaliero-Univresitaria Careggi, Firenze; [4]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze e Dipartimento Medico-Geriatrico, SOD Reumatologia, Firenze; [5]Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica Università degli Studi di Firenze; [6]Associazione per lo studio della Sclerosi Sistemica e Malattie Fibrosanti ASSMAF, Firenze

Scopo del lavoro. Nella Sclerosi Sistemica (SSc), l'interessamento del volto e della bocca è frequente ed estremamente disabilitante determinando una riduzione della rima orale, una dentizione alterata, difficoltà nella cura dei denti, oltre ad avere un forte impatto sulla sfera emotiva e sul benessere psicologico. Lo scopo dello studio è stato quello di valutare i benefici apportati da un protocollo di esercizi domiciliari, associato a due nuovi dispositivi: l'OptraGate® un dispositivo utilizzato in campo odontoiatrico per l'igiene dentale, da noi impiegato per ottenere uno stretching uniforme della rima buccale e il TMD-Relief apparecchio usato in ambito gnatologico per la disfuzione dell'articolazione temporo-mandibolare.

Materiali e Metodi. Abbiamo reclutato 20 pazienti (18 femmine) affetti da SSc (criteri classificativi ACR/EULAR 2013) con un'apertura della bocca < a 40 mm afferenti alla nostra U.O. da luglio a dicembre 2017 e randomizzati in Gruppo 1 (età 46,10±14,26 aa, durata media di malattia 12,10±7,52 aa, apertura bocca 33,20±5,35 mm) trattato con protocollo fisioterapico domiciliare composto da 23 esercizi da eseguire una volta al giorno, e gruppo 2 (età 57,70±19,64 aa, durata media di malattia 14,80±12,417 aa, apertura bocca 34,50 ± 6,48 mm): nessun trattamento fisioterapico. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una valutazione clinimetrica al baseline (T0) e dopo 45 giorni (T1) mediante test di auto valutazione della qualità di vita con SF-36 (Short-Form 36 Health Survey), del grado di disabilità della bocca con MHISS (della Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale) e dell'articolazione temporo-mandibolare con TMD (Temporomandibular Disorders), valutazione dell'apertura della bocca e del ROM del rachide cervicale.

Risultati. Il protocollo di esercizi fisioterapici domiciliari ha determinato un miglioramento statisticamente significativo nel gruppo trattato rispetto al gruppo 2 sia per quanto riguarda l'apertura della bocca (T0:33,2+5,35 T1:36,7,9+6,22) vs (T0:34,6+6,48 T1:33,9+6,56) $p<0.001$, la sezione fisica SF36 (T0:33,3+13,32 T1:36,7+7,27) vs (T0:30,2+6,23, T1:28,1+5,7) ($p<0.05$), la disabilità della bocca al MHISS (T0:10,2+5,55 T1:7.8+4,37) vs (T0:11,8+6,14, T1:12,8+5,90) ($p<0.01$), e la sindrome sicca (T0 6,3+3,65 T1:4,1+3,51) vs (T0: 6,8+3,50, T1:6,8+3,36) ($p<0.05$). È stato osservato anche un miglioramento statisticamente significativo in tutti i parametri relativi alla ROM del rachide cervicale, eccetto quello laterale dx, nel gruppo trattato rispetto a quello di controllo ($p<0.05$).

Conclusioni. L'utilizzo del protocollo di esercizi domiciliari associato ai dispositivi OptraGate® e TMD-Relief ha dimostrato un miglioramento significativo dell'apertura della mandibola nella SSc, evidenziando il ruolo fondamentale della terapia riabilitativa domiciliare nella gestione di questa disabilità. Tali dati dovranno essere confermati in una coorte più ampia di pazienti.

Keywords: *Riabilitazione, Sclerosi sistemica, Coinvolgimento del volto.*

INDEX

ALLESSITIMIA IN PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI

P168

F. Basta, M. Vadacca, D.P.E. Margiotta, V. Batani, C. Mazzuca, A. Rigon, A. Afeltra
Università Campus Bio-Medico di Roma

Scopo del lavoro. L'allessitimia descrive la difficoltà nell'identificare, differenziare ed articolare le proprie ed altrui emozioni, oltre che nel discriminarle dalle sensazioni corporee. Un'elevata prevalenza (28-51%) di allessitimia è stata riscontrata in numerose patologie croniche, incluso il Lupus Eritematoso Sistemico e l'Artrite Reumatoide. Non vi sono tuttavia dati di prevalenza del tratto allessitimico in Sclerosi Sistemica (SSc). Scopo del nostro studio è stato valutare l'impatto di fattori clinici, immunologici e psicosociali sulla presenza di allessitimia in una coorte di pazienti affetti da SSc.
Materiali e Metodi. Studio cross-sectional su coorte prospettica di pazienti con SSc. L'allessitimia è stata misurata utilizzando la Toronto Alexithymia Scale- 20 (TAS-20). Abbiamo quindi valutato l'entità dei disturbi dell'umore usando il Beck Depression Inventory (BDI) e l'Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-H), la qualità della vita usando lo 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), i disturbi del sonno con il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) e la fatigue mediante FACIT-Fatigue Scale. Sono stati inoltre valutati il Systemic Sclerosis HAQ (SSHAQ), lo Shedler-Westen Assessment Procedure (SWAP), il COPE inventory, il Mouth Handicap in Systemic Sclerosis questionnaire (MHISS) ed il Hand Mobility in Scleroderma Test (HAMIS).
Risultati. Sono stati reclutati 40 pazienti tutte di sesso femminile. Età media (Deviazione Standard) 60.8 (13), durata di malattia 7 (6). Il valore medio di TAS-20 era di 56.4 (13), i valori medi delle sottoscale del TAS-20 erano: difficulty describing feeling 15.4 (4), difficulty identyfing feeling 21 (7), exteranlly oriented thinking 19.8 (4). Complessivamente 23 (57.5%) pazienti presentavano valori di TAS-20 nel range del costrutto alessitimico, con 16 (40%) pazienti presentavano TAS>60. Non abbiamo riscontrato differenze di età, durata di malattia, variante di malattia, pattern capillaroscopico, pattern autoanticorpale, indici di attività e danno tra pazienti alessitimici e non. I pazienti con costrutto alessitimico presentavano una riduzione significativa della qualità di vita nelle componenti fisica (p 0.005) e mentale (p 0.0003). Nei pazienti alessitimici, abbiamo riscontrato score significativamente aumentati dei sintomi depressivi BDI (p 0.0004) e di disturbo d'ansia HAM-H (p 0.002), dei disturbi del sonno PSQI (p 0.001), di fatgue (p 0.001) e del mouth handicap total score MHISS (p 0.01). Nel modello di regressione lineare multipla i determinanti dei valori di TAS-20 erano lo score dei sintomi depressivi BDI e lo score dei disturbi del sonno PSQI (R2 0.48, p 0.008).
Conclusioni. Il 40% dei pazienti affetti da SSc presenta, nella nostra casistica, un costrutto allessitimico. I sintomi depressivi ed una ridotta qualità del sonno sono risultati come i fattori maggiormente presenti nei pazienti affetti da allessitimia. Scarsa influenza è stata invece esercitata da fattori clinici e laboratoristici più strettamente collegati alla SSc.

Keywords: *Allessitimia, Sclerosi sistemica, Depressione.*

INDEX

UTILITÀ DEL "LASER SPECKLE CONTRAST ANALYSIS" NELLA STRATIFICAZIONE PROGNOSTICA DEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA CON ULCERE P169

S. Barsotti, A. D'Ascanio, V. Venturini, C. Stagnaro, S. Bilia, L. Amanzi, M. Mosca, A. Della Rossa
U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Scopo del lavoro. Le ulcere digitali (DU) rappresentano uno delle manifestazioni più frequenti e debilitanti nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc). Scopo del lavoro è la valutazione del possibile ruolo del laser speckle contrast analysis (LASCA) nella valutazione della perfusione digitale nei pazienti con DU e la loro correlazione con parametri clinici.
Methodi. Sono state analizzate 40 ulcere consecutive in 31 pazienti con SSc (3 M, 28 F, con età media 59.1±15.5 anni, 20 SSc limitata e 11 SSc diffusa), in base ai criteri ACR/EULAR del 2013, seguiti presso il nostro servizio ambulatoriale dedicato. Le ulcere sono state classificate sulla base della presenza di infezione valutata clinicamente (dolore, rossore, tumefazione, cattivo odore, emissione di essudato purulento). Sono stati inoltre valutati i tempi di guarigione delle lesioni. LASCA (Pericam, Perimed, Svezia) è stato usato per misurare il flusso ematico (FE) mediante l'acquisizione di immagini a livello a livello del letto della DU (DU-FE), nell'area perilesionale (PU-FE) ed alla base del dito (BA-FE). Inoltre, sono stati calcolati anche i rapporti tra DU-FE e PU-FE e tra DU-FE e BA-FE. Ogni registrazione aveva durata di 5 minuti. Ogni valutazione è stata eseguita in condizioni standard di temperatura ed umidità, a paziente digiuno, rimuovendo la medicazione esistente ma prima di ogni procedura di debridement.
Risultati. Dodici DU erano infette al momento della prima valutazione. La presenza di infezione si associava a tempi di guarigione più lunghi (70.2±26.4 vs 47.4±26.7 p=0.021). La presenza di infezione si associava a valori di FE maggiori a livello della DU (p<0.001), dell'area peri-ulcera (p=0,001), ma non alla base del dito. Inoltre venivano riscontrati valori più alti del rapporto DU-FE/PU-FE (p=0.002) e DU-FE/BA-FE (p=0.009). Dall'analisi delle curve ROC, i valori del rapporto DU-FE/PU-FE sono i migliori predittori della presenza di infezione con una sensibilità del 91.7% e specificità del 92.3%. I valori del rapporto DU-FE/BA-FE mostrano una correlazione bimodale rispetto ai tempi di guarigione dell'ulcera in base all'infezione: nei pazienti con infezione c'è una correlazione positiva tra il valore DU-FE/BA-FE e i tempi di guarigione (R 0.648 p=0.023) mentre nei pazienti senza infezione vi è una correlazione negativa (R=-0,46 p=0.015).
Conclusioni. La valutazione della perfusione delle DU mediante tecnica LASCA potrebbe avere un ruolo predittivo per la prognosi ed i tempi di guarigione delle DU nei pazienti con SSc. Sono necessari ulteriori dati per identificare la possibilità di classificare le DU in base alla perfusione ematica ed identificare il valore prognostico della perfusione sui tempi di guarigione delle ulcere.

Keywords: *Ulcere, Flusso, prognosi.*

INDEX

VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO CARDIACO MEDIANTE RMN NELLA SCLEROSI SISTEMICA

P170

E. Visalli[1], M. Atteritano[2], G. Amato[1], R. Foti[1], A. Benenati[1], G. Ferraro[1], R. Foti[1]
[1]Rheumatology Unit, Vittorio-Emanuele University Hospital of Catania; [2]Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Messina

La sclerodermia o sclerosi sistemica (SSc) è una malattia autoimmune del tessuto connettivo, caratterizzata da anomalie vascolari e fibrosi progressiva della pelle e degli organi interni, quali rene, esofago, polmone e cuore. Il cuore è uno degli organi maggiormente colpiti con una prevalenza stimata intorno al 15-35%. Il coinvolgimento primitivo è comune ma spesso asintomatico. Scopo dello studio: valutare la prevalenza e la tipologia di anomalie cardiache mediante risonanza magnetica (RMN) cardiaca in pazienti con sclerosi sistemica, asintomatici per coinvolgimento cardiaco.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati trentasette pazienti affetti da sclerosi sistemica seguiti presso l'Unità di Reumatologia, Ospedale Universitario Vittorio-Emanuele di Catania. 19 soggetti sani matchati per età e sesso costituivano il gruppo di controllo. Di tutti i partecipanti sono state registrate le caratteristiche demografiche e cliniche. Tutti i partecipanti sono stati sottoposti a RMN cardiaca per valutare le caratteristiche morfologiche e funzionali, inoltre mediante fase contrastografica, dopo somministrazione di gadolinio, sono state identificate eventuali anomalie vascolari (early enhancement) e la presenza di danno miocardico (late enhancement) secondarie alla fibrosi. È stato inoltre eseguito ecocardiogramma color-doppler e prelievo venoso per determinare i livelli sierici di proBNP.

Risultati. In 20/37 pazienti sono state riscontrate anomalie alla risonanza cardiaca (54%). La frazione di eiezione (FE%) del ventricolo sinistro è risultata nella norma in tutti i pazienti studiati (65.17±5.64). Anomalie della cinetica del ventricolo sinistro sono state riscontrate in 6/34 pazienti (16%), in 5 pazienti con interessamento di un solo segmento (4 pazienti con interessamento del segmento inferolaterale del ventricolo sinistro, 1 paziente con coinvolgimento del setto) e in 1 paziente un'ipocinesia globale. Late gadolinium enhancement (LGE) è stato riscontrato in 20/37 pazienti (54%) mentre il riscontro di early enhancement, che identifica la presenza di iperemia miocardica correlata alla flogosi ed è forte indicatore di presenza di miocardite è stata riscontrata in 2/37 pazienti (5%). La presenza di versamento pericardico è stato riscontrato in 17/37 pazienti (46%) ed il riscontro di late enhancement dopo somministrazione di gadolinio, indicativo di pregressa pericardite, si è riscontrato in 16/37 (43%). La sensibilità della RMN cardiaca nell'identificare la presenza di anomalie cardiache è stata 20/37 (54%) rispetto a 14/37 (37%) valutati tramite ecocardiogramma. In particolare la RMN si è dimostrata particolarmente sensibile nel valutare la presenza di versamento e/o di pregressa pericardite ed alterazioni della cinetica.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Vascolare, RMN.*

INDEX

RUOLO DELL'IL-21, IL-23 E IL-27 NELLA DISFUNZIONE DIASTOLICA DELLA SCLEROSI SISTEMICA E POSSIBILE EFFETTO DEL BOSENTAN

P171

C. Angelelli, K. Stefanantoni, T. Colasanti, I. Sciarra, M. Vasile, S. Morelli, C. Alessandri, G. Valesini, V. Valeria
Sapienza, Università di Roma

Scopo del lavoro. La disfunzione diastolica del ventricolo sinistro è una complicanza comune della Sclerosi Sistemica (ScS) e sembrerebbe essere un fattore prognostico negativo. È ampiamente dimostrato che la fibrosi del miocardio può portare a scompenso cardiaco con funzionalità ventricolare conservata e la disfunzione diastolica può costituire un segno precoce di questo processo. Recenti studi suggeriscono un ruolo importante della risposta immunitaria mediata dai linfociti Th17 nella patogenesi della ScS. I linfociti Th17 producono l'interleuchina (IL)-17A assieme a IL-17F, IL-21, IL-22 e IL-9. In particolare, l'IL-21 aumenta i Th-1 e la differenziazione in Th17 determinando invece una diminuzione dei linfociti T regolatori (Treg). Nei pazienti con ScS il recettore dell'IL-17 sembrerebbe over-espresso nell'epidermide e negli infiltrati linfocitari del tessuto polmonare fibrotico. L'IL-23 è essenziale per l'espansione patologica dei linfociti Th17 e un polimorfismo del recettore dell'IL-23 è stato associato alla positività per anticorpi anti-topoisomerasi I e allo sviluppo di ipertensione polmonare nella ScS. Livelli maggiori di IL-9 sono stati ritrovati nei pazienti con ScS rispetto ai controlli sani e sono stati associati ad una minore frequenza e severità del coinvolgimento polmonare. Lo scopo del presente studio è stato quello di valutare i livelli sierici di alcune citochine prodotte dai Th9/ Th17/Th22/TReg nei pazienti con ScS e le eventuali correlazioni con parametri clinici e di laboratorio.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati trenta pazienti (M/F 1/29; età media 58.2 anni; durata media di malattia: 12.8 anni) con diagnosi di SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013. Sono stati misurati i livelli sierici di IL-17, IL-21, IL-22, IL-23, IL-27, IL-13, IL-10, IL-9 con un kit commerciale multiplex assay (Procarta Plex Human Th9/Th17/Th22/Treg Cytokine Panel). Tutti i pazienti sono stati sottoposti a una valutazione completa clinica, strumentale e laboratoristica. In particolare è stato effettuato un ecocardiogramma color-Doppler transtoracico in accordo con le linee guida ASE/EAE.
Risultati. Sono stati riscontrati livelli sierici significativamente più elevati di IL-21 (p=0.03), IL-23 (p=0.02) e IL-9 (p=0.02) nei pz con ScS che presentavano una disfunzione diastolica del ventricolo sinistro rispetto ai pazienti con ScS senza coinvolgimento cardiaco. Inoltre nei pazienti che assumevano Bosentan sono stati riscontrati livelli significativamente più bassi di IL-21 (p=0.016) e anche di IL-23 e IL-9, seppur ai limiti della significatività statistica.
Conclusioni. I nostri studi suggeriscono, per la prima volta, un possibile ruolo dell'IL-21, e forse anche dell'IL-23 e dell'IL-9, nella disfunzione diastolica dei pazienti affetti da ScS, che andrebbe approfondito con ulteriori studi. Inoltre potrebbe essere interessante chiarire se Bosentan, un antagonista del recettore dell'endotelina, possa influenzare i livelli di alcune di queste citochine e quale possa essere il suo ruolo nel coinvolgimento cardiaco sinistro.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Disfunzione diastolica, Citochine.*

INDEX

23 novembre 2018

P172 - P188 SESSIONE POSTER 10

STILI DI VITA E TRANSIZIONE NELLE MALATTIE REUMATICHE

Moderatori:
L. Bazzichi (Pisa)*, R. Priori* (Roma)

L'IMPATTO DELLE MALATTIE REUMATICHE SULLA VITA SESSUALE/AFFETTIVA P172

A. Hoxha, P. De Sandre, G. Scanelli
U.O.C. Medicina, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Scopo del lavoro. Nonostante l'introduzione di nuovi farmaci, i pazienti affetti da malattie reumatiche sperimentano restrizioni nella vita di tutti i giorni. In particolare, la conoscenza di come il sesso e le relazioni intime sono compromesse è ancora scarsa. Ci siamo proposti di esplorare come le relazioni intime e la sessualità siano influenzate dalle malattie reumatiche.
Materiali e Metodi. Un questionario di 27 domande stilato in congiunzione con l'Associazione dei Malati Reumatici del Veneto (A.Ma.R.V), veniva somministrato in modo anonimo ad 84 pazienti affetti da malattie reumatiche, 93% femmine e 7% maschi di età media 42,5 anni (range 20-72).
Risultati. L'80% degli intervistati riferiva di non aver mai parlato con un medico riguardo ai problemi della vita affettiva/sessuale. Il 35,4% degli intervistati era affetto da artrite reumatoide, seguito dall'artrite psoriasica nel 24,4%, il restante affetto da artriti infiammatorie e connettivopatie. Il 95% ha riferito che la malattia reumatica ha influenzato negativamente la vita sessuale/affettiva. Nell'88% dei pazienti la malattia reumatica è stato un ostacolo ai rapporti sessuali/affettivi, mentre nell'80% ha creato tensione nel rapporto di coppia. Il 74% riferisce che ha difficoltà di diverso grado nella continuazione della relazione sessuale/affettiva, invece l'84,5% presenta difficoltà ad iniziare una nuova relazione affettiva. Il 54% dei pazienti riferisce una vita sessuale non soddisfacente. Le cause più frequenti che influenzano negativamente I rapporti sessuali/affettivi sono astenia (29%), dolore (22%), difficoltà nei movimenti (19,3%), calo del desiderio sessuale (12%), secchezza vaginale (11%), insicurezza (3,6%) e l'immagine alterata del proprio corpo (2,4%). La mancata comprensione da parte del partner era la causa più frequente di tensione nella vita di coppia (27,5%). Come conseguenza della restrizione della vita sessuale/affettiva le emozioni più frequenti riportati erano il dispiacere (32,5%), la tristezza (19,3%) e la solitudine (13,3%).
Conclusioni. Le malattie reumatiche influenzano la vita sessuale, nonostante nuove efficaci strategie di trattamento. Nuove strategie di comunicazione, valutazione e interventi di autogestione riguardanti la vita sessuale dei pazienti affetti da malattie reumatiche devono essere implementate da un team specialistico multidisciplinare.

Keywords: *Sessualità, Rapporti affettivi, Astenia.*

IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE: PRINCIPALI CAUSE DI INSODDISFAZIONE P173

U.G. Viora, R. Broggini, G. Campolieti, F. Leonardi, F. Padovani, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Da molti anni ormai si parla di "Sanità con il Paziente al Centro" ma poco i ci si preoccupa di valutare il livello di soddisfazione delle persone con malattie reumatiche, l'assistenza ricevuta (informazione, continuità di assistenza, personalizzazione ed efficacia delle terapie), nè quali siano le principali cause di insoddisfazione.
Dando seguito alle esperienze dei precedenti studi osservazionali (Atlantis - Mosaico - Radar), il progetto ANMAR we care condotto nel 2017 grazie ad un contributo incondizionato di Abbvie ed il prezioso supporto del Centro di Ricerca Engage Minds Hub dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano diretto dalla prof.ssa Graffigna, ha analizzato le principali cause di insoddisfazione per l'assistenza ricevuta e verificato quanto il livello di engagement influenzi tale sentimento.
Obiettivi. Individuare le principali cause di insoddisfazione per l'assistenza ricevuta e verificare quanto l'appartenenza alle categorie di engagement previste dal PHE Model si correli a tale insoddisfazione.
Metodi. È stato somministrato ai pazienti un questionario contenente anche alcune domande destinate a misurare il livello di soddisfazione dei pazienti e definire i motivi di eventuale insoddisfazione in 4 aree definite:
1) continuità dell'assistenza e delle cure;
2) essere considerati persone e non solo pazienti;
3) efficacia e personalizzazione delle terapie;
4) accessibilità e reputazione di eccellenza del centro di cura.
La presente analisi ha preso in esame le risposte a tali domande.
Risultati. Complessivamente il livello di insoddisfazione si assesta sul 30%, (ma un 10% dei 367 intervistati si dichiara nè soddisfatto né insoddisfatto).
Nello specifico:
Area 1 - costanza del clinico di riferimento, presa in carico continuativa e diagnosi precoce (38%) sono gli elementi di maggiore insoddisfazione, seguiti dalla costanza di informazione (30%).
Se rapportati ai 4 livelli di engagement, massima insoddisfazione (65%) è per costanza del clinico di riferimento nei pazienti in blackout (18% progetto eudaimonico), la minima (18%) in "costanza di informazione" e "presa in carico continuativa" in quelli in Progetto Eudaimonico (27 e 61% blackout)
Area 2 - maggiore insoddisfazione per Presa in carico dei bisogni psicologici (57%), seguita da comprensione dei bisogni specifici di genere e del momento di vita (53%) e supporti per la famiglia (51%). L'87% dei pazienti in blackout è insoddisfatto della presa in carico dei bisogni psicologici (27% in Progetto eudaimonico), mentre il 14% dei pazienti in progetto eudaimonico è insoddisfatto perché non si sente ascoltato (74% in blackout)
Area 3 - principali motivi di insoddisfazione: strumenti tecno per monitoraggio (50%) e per la comunicazione con il clinico (48%) - (84 e 81% blackout e 18% progetto eudaimonico)
Conclusioni. l'insoddisfazione ha cause ben precise che pur su percentuali differenti rimangono costanti nella 4 fasi di engagement.
Interessante e gratificante per ANMAR: poter contare su un'associazione di pazienti è ai minimi livelli di insoddisfazione, indipendentemente da tali fasi.

Keywords: *Insoddisfazione, Paziente, Cause.*

IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE: SODDISFAZIONE VERSO L'ASSISTENZA RICEVUTA

P174

U.G. Viora, R. Broggini, G. Campolieti, F. Leonardi, F. Padovani, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Da molti anni ormai si parla di "Sanità con il Paziente al Centro" ma quasi mai ci si preoccupa di valutare quale sia il livello di soddisfazione che le persone con malattie reumatiche provano nei confronti dell'assistenza ricevuta (informazione, continuità di assistenza, personalizzazione delle terapie, efficacia delle stesse). Il progetto "ANMAR we care" condotto nel corso del 2017 grazie ad un contributo incondizionato di Abbvie e con il prezioso supporto del Centro di Ricerca Engage Minds Hub dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano diretto dalla prof.ssa Graffigna ha consentito di fare anche un'analisi approfondita del fenomeno, comparando anche le varie risposte ottenute con il livello di engagement delle persone con malattie reumatiche.

Obiettivi. Verificare la percentuale di soddisfazione delle persone affette da patologie reumatiche per l'assistenza ricevuta, con particolare attenzione alle informazioni, alla continuità di cura, alla personalizzazione delle terapie ed al livello di engagement.

Metodi. Il questionario somministrato ai pazienti nell'ambito del progetto, conteneva anche una serie di domande destinate alla misurazione del livello di soddisfazione dei pazienti.
Le risposte a tali domande sono state prese in esame per ottenere il dato qui riportato.

Risultati. Complessivamente il livello di soddisfazione per l'assistenza ricevuta si assesta sul 60%, con un 10% della popolazione intervistata che si dichiara né soddisfatto né insoddisfatto ed un 30% che manifesta totale insoddisfazione.
Se rapportato al livello di engagement, il livello di insoddisfazione è massimo (65%) nei pazienti in Blackout e minimo (17%) in quelli in Consapevolezza; di contro la soddisfazione raggiunge l'81% nelle persone in Progetto Eudaimonico ed il 73% in quelli in consapevolezza, toccando il minimo (26%) - come atteso - nei pazienti in Blackout.
Anche il tipo di patologia ha un ruolo importante: fibromialgici (54%) e pazienti in Artrite Psoriasica (46%) sono i meno soddisfatti, mentre il massimo di soddisfazione si raggiunge nelle persone con artrite reumatoide (69%).

Conclusioni. L'analisi indica che siamo ancora lontani da una piena soddisfazione per l'assistenza ricevuta - dato peraltro confermato anche dai dati di performance dei Sistemi Sanitari Regionali che indicano i livelli delle migliori Regioni italiane intorno a 5 punti su 10. Ovviamente più la persona è coinvolta e consapevole del proprio ruolo nella cura della patologia, più la soddisfazione aumenta, ma interessante è che il livello minimo di soddisfazione sia raggiunto in quella fase (consapevolezza) in cui si ha accettato la diagnosi, assunto informazioni sufficienti sulla patologia e sui trattamenti, ma non si ha ancora acquisito proattività nella gestione della malattia.

Keywords: *Assistenza, Soddisfazione, Pazienti.*

PATIENT ENGAGEMENT IN ITALIA: I DECALOGHI P175

U.G. Viora, R. Broggini, G. Campolieti, F. Leonardi, F. Padovani, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Negli ultimi anni ANMAR Italia e le associazioni regionali che vi aderiscono hanno lavorato strenuamente per educare i pazienti con malattie reumatiche (RMDs) alla conoscenza delle proprie patologie, dei propri diritti e dei propri doveri, al fine di consentire loro una partecipazione attiva alle decisioni che li riguardano in tema di salute e di cura.
Il progetto "ANMAR we care" condotto nel corso del 2017 grazie ad un contributo incondizionato di Abbvie e con il prezioso supporto del Centro di Ricerca Engage Minds Hub dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano diretto dalla prof.ssa Graffigna ha evidenziato come la maggior parte dei pazienti sia scarsamente coinvolta nei processi di gestione della propria malattia e che le diverse fasi di coinvolgimento richiedono diverse priorità di azione per migliorare tali processi.
Obiettivi. Definire le percentuali di pazienti nei diversi stadi del PHE Model e stabilire le dieci azioni più importanti da svolgere nelle 4 diverse fasi di engagement evidenziate dal modello stesso.
Metodi. Si è proceduto a sub-analisi dei dati emersi dal progetto "ANMAR We Care" basandosi principalmente sulla sezione del questionario dedicata alla determinazione dell'engagement nei pazienti con malattie reumatiche.
Risultati. Le risposte hanno evidenziato le percentuali di divisione del campione di 364 persone con malattie reumatiche nei quattro gruppi previsti dal HPE Model: 14% Blackout, 43% Allerta, 33% Consapevolezza, 10% Progetto eudaimonico.
Secondo le persone nelle rispettive fasi, le azioni prioritarie da svolgere per una migliore qualità di cura sono complessivamente meno di 20 e le prime 10 presentano una sostanziale maggioranza di elementi costanti, con alcune differenze per le fasi in cui il coinvolgimento è maggiore.
Conclusioni. I dati emersi dall'analisi sono in linea con quelli attesi ed evidenziano come siano necessità trasversali a tutte le fasi di coinvolgimento l'essere accolto, rispettato e tutelato, l'essere preso in carico in maniera completa e reso partecipe delle informazioni relative alla propria condizione di salute, avere un piano terapeutico personalizzato e poter disporre di farmaci tollerabili ed efficaci.
Interessante - e per ANMAR gratificante - è constatare che nelle prime 10 azioni indicate dal campione nelle diverse fasi, quelli che corrispondevano ad un ideale decalogo proposto da ANMAR prima dell'indagine erano presenti in numero da 6 a 8.

Keywords: *Aderenza, Paziente, Engagement.*

VALUTAZIONE DELPHI DI UN QUESTIONARIO PER LO STUDIO DEL RUOLO DELLA DIETA NELLE MALATTIE REUMATICHE

P176

S. Bosello[1,5], P. Conigliaro[2,5], E. Gremese[1,5], C. Iannuccelli[3,5], F.R. Spinelli[3,5], M. Vadacca[4,5], M.S. Chimenti[2,5]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata, Roma; [3]Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Reumatologia, Sapienza Università di Roma; [4]Immunoreumatologia, Policlinico Universitario Campus biomedico, Roma; [5]ReDo, Roma

Scopo del lavoro. Le abitudini alimentari e la dieta possono influenzare lo sviluppo e l'andamento delle malattie. Le evidenze scientifiche sulle malattie reumatiche suggeriscono che le abitudini alimentari, il BMI e lo stile di vita possano modificare la risposta al trattamento. In questo studio abbiamo iniziato il percorso di validazione di un questionario autosomministrato per analizzare le abitudini alimentari di pazienti affetti da malattie reumatiche.

Metodi. È stato formulato un questionario di rapida esecuzione (33 domande sullo stile di vita e 4 domande sulla comprensibilità e fattibilità del questionario) da autosomministrare al paziente che analizza le abitudini alimentari per studiare l'influenza dell'assunzione di diversi tipi di nutrienti e delle abitudini relate allo stile di vita nelle malattie reumatiche. Prima della autocompilazione da parte di 185 pazienti affetti da malattie reumatiche il questionario è stato validato con la tecnica Delphi da 7 reumatologi, 2 nutrizionisti, 2 statistici e 2 persone comuni.

Il questionario è stato autosomministrato a 185 pazienti affetti da malattie reumatiche (27.0% artriti reumatoide, 10.8% vasculiti, 29.3% con connettiviti, 27.2% spondiloartriti, 5,7% artrosi). L'età media dei pazienti era 53.5+/-13.4 anni con un BMI medio di 25.1+/-7.7 kg/m^2; il 92.3% erano donne. Il 36.2% dei pazienti era in sovrappeso.

Risultati. La metodica di validazione del questionario con la tecnica Delphi ha raggiunto un accordo tra gli esperti del 93% (sono stati evidenziati 24/403 non accordi che comprendevano alcuni errori lessicali, l'inserimento di due domande più specifiche rispettivamente sul fumo e sull'attività fisica, l'inserimento di una domanda su eventuali intolleranze ed allergie alimentari, inserimento di una risposta in più nelle opzioni del pasto del pranzo, infine è stata tolta una domanda sull'assunzione di acqua gasata) con un accordo intraosservatore (K di Cohen=0.80; p <0.01).

I pazienti hanno compilato il questionario in un tempo medio di 8.33.9 minuti e il 99.9% ha trovato il questionario di facile comprensione e compilazione. La percentuale di domande non risposte è stata del 2.6%. Il 100% dei pazienti si è reso disponibile a rispondere ad altri ulteriori indagini sulle abitudini alimentari e il 10% dei pazienti ha sottolineato l'importanza di studi sulla dieta per un miglior approccio alle malattie reumatiche.

Il 97.3% segue una dieta mediterranea, mentre il 2.7% segue una dieta vegetariana o vegana. Il 30.5% dei pazienti assume alcol (22.2% giornalmente). Il 50% dei pazienti non effettua attività fisica, e solo il 38.9% la effettua in modo regolare.

Conclusioni. Un questionario rapido e autosomministrato, ma validato da un gruppo di esperti, rappresenta uno strumento valido per poter studiare il ruolo dell'alimentazione e dello stile di vita nelle patologie autoimmuni. I nostri dati preliminari sottolineano la disponibilità dei pazienti ad indagini volte ad esplorare lo stile di vita per migliorare la gestione delle malattie croniche autoimmuni.

Keywords: *Abitudini alimentari, Stile di vita, Malattie reumatiche.*

INFLUENZA DELLO STILE DI VITA SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: RUOLO DELLA DIETA E DELL'ATTIVITÀ FISICA

P178

C. Garufi, F.R. Spinelli, F. Morello, F. Ceccarelli, V.A. Pacucci, S. Truglia, F. Miranda, C. Perricone, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Sapienza, Università di Roma

L'attività fisica e la dieta sembrano influenzare il decorso delle malattie autoimmuni sistemiche.

Scopo del lavoro.

1) verificare l'aderenza alla dieta mediterranea e il grado di attività fisica in una popolazione di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES);
2) correlare aderenza alla dieta e attività fisica con attività di malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati invitati a compilare i questionari su dieta e attività fisica pazienti affetti da LES afferenti all'ambulatorio dedicato del nostro centro; sono stati esclusi dallo studio pazienti con compromissione motoria permanente. Il "Mediterranean Diet Score Tool" è stato impiegato per valutare l'aderenza alla dieta mediterranea; il questionario prevede 14 domande a risposta dicotomica (si/no) e punteggio da 0 a 14: punteggi </=5, 6-9 e >/=10 indicano scarsa, moderata ed elevata aderenza alla dieta mediterranea, rispettivamente. Per la valutazione del grado di attività fisica è stata somministrata la versione italiana dell'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) che registra la durata dell'attività fisica intensa, moderata o sedentaria eseguita dal paziente. L'attività di malattia è stata valutata mediante SLEDAI 2K. I dati sono stati espressi come media ± deviazione standard o mediana (range interquartile) a seconda della distribuzione della variabile. L'analisi statistica è stata eseguita con il test di Spearman e con il Chi quadro. Valori di $p<0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. Sono state arruolate 33 donne affette da LES [età =46±11 anni; durata di malattia =170±101 mesi, SLEDAI =0(4)]. È stata riscontrata una aderenza alla dieta mediterranea moderata-elevata in 27 pazienti (81.8%) e scarsa in 6% (18.2%). Non è emersa alcuna correlazione tra aderenza alla dieta mediterranea e SLEDAI, durata di malattia ed età. I 33 pazienti svolgevano un'attività fisica vigorosa settimanale mediana di 0 (120) minuti, moderata di 0 (135); il tempo trascorso in cammino mediano era di 210 (355) minuti e il tempo trascorso seduti di 4 (3.5) ore.

È emersa una correlazione positiva significativa tra attività fisica di grado moderato e SLEDAI ($p=0.04$, $r=0.35$). Non è emersa alcuna differenza in base alla manifestazione di malattia prevalente al momento della compilazione del questionario.

Conclusioni. Questo studio pilota è il primo a valutare l'aderenza alla dieta mediterranea in una coorte di pazienti italiani affetti da LES evidenziando un'aderenza almeno moderata nell'80% dei casi. L'elevata aderenza alla dieta mediterranea e l'alto numero di pazienti con basso punteggio di SLEDAI hanno limitato la possibilità di apprezzare l'eventuale effetto della dieta sull'attività di malattia. Quest'ultima, inoltre, non sembra limitare lo svolgimento dell'attività fisica vista la correlazione emersa tra SLEDAI e attività fisica settimanale moderata.

Keywords: *Dieta mediterranea, Attività fisica, Lupus eritematoso sistemico.*

TRANSIZIONE DALLE CURE PEDIATRICHE AL REUMATOLOGO DELL'ADULTO: LE MALATTIE REUMATICHE IN ETÀ EVOLUTIVA

P179

E. Celletti[1], M. Di Penta[1], R. Manunzio[1], M. Marsili[2], E. Sabatini[1], L. Della Valle[1], M. Toscano[1], L. Breda[2], F. Cipollone[1]
[1]Clinica Medica, Università G. D'Annunzio, Chieti; [2]Clinica Pediatrica, Università G. D'Annunzio, Chieti

Scopo dello studio. L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è un'affezione cronica a carattere infiammatorio a carico di una o più articolazioni, che dura almeno sei settimane, che esordisce prima dei 16 anni. Per la sua insorgenza in giovanissima età si caratterizza per la presenza di una storia clinica complessa aggravata da manifestazioni cliniche importanti e con evidenti ripercussioni psicologiche sul piccolo paziente ma anche su tutto l'ambito familiare. A complicare ulteriormente l'approccio a questi pazienti partecipa anche l'età di esordio e sviluppo della malattia, che comprende anche l'età adolescenziale, periodo critico per lo sviluppo psico-fisico dell'individuo. In questo contesto si inquadrano le cure di transizione che rappresentano l'intenzionale e programmato movimento di adolescenti e giovani adulti con condizioni fisiche e mediche croniche da sistemi di cure centrati sui bambini a quelli orientati sull'adulto. Lo scopo del nostro studio è indirizzato alla valutazione dell'efficacia di un ambulatorio di transizione, in ambito reumatologico, che può essere d'aiuto al personale medico per la presa in carico del paziente pediatrico che entra nell'ambito reumatologico e nello stesso tempo essere d'ausilio per l'individuo nella gestione della propria patologia.
Materiali e Metodi. Nel corso del primo anno sono stati reclutati 18 pazienti (9 maschi e 9 femmine), obiettivo dello studio era di diminuire il drop-out, ossia evitare che quei pazienti con un buon controllo dei sintomi interrompano le cure a causa di un cambiamento nell'approccio medico-paziente e contemporaneamente aumentare l'aderenza terapeutica e la persistenza. È stato creato un questionario ad hoc, transition care questionnaire (TRQ), che valutava diversi item tra cui la conoscenza della propria malattia, l'aderenza alla terapia ed il rapporto con i genitori.
Risultati. I dati ottenuti dal questionario TRQ e dal calcolo degli indici clinimetrici hanno mostrato un miglioramento dei valori medi di VAS analizzati a distanza di sei mesi che sono diminuiti passando da 33,8/100 a 27,5/100 con un contestuale miglioramento della salute generale e dell'attività fisica, come dimostrato dal SF36 (AS in T0=81,94; AS in T1=84,72. SG in T0=57; SG in T1=60,22. indice P=0.57 indicante correlazione positiva moderata). Inoltre emerge un buon grado di soddisfazione e di conoscenze derivante dall'analisi del TRQ.
Conclusioni. Da questi dati preliminari si evidenzia come già nel corso del primo anno nel 77,8% dei casi si sia ottenuto un miglioramento della condizione clinica in seguito all'ottimizzazione della terapia in atto o all'introduzione di una nuova terapia. Inoltre la possibilità di condividere informazioni cliniche e la visione congiunta del paziente alla presenza di due specialisti favorisce l'ottimizzazione delle scelte terapeutiche e migliora il controllo della patologia evitando la perdita dell'aderenza alla stesse e favorendo la continuità delle cure, cosi da rassicurare anche dal punto di vista psicologico il paziente ed i familiari.

Keywords: *Artrite idiomatica giovanile, Transizione, Aderenza.*

SURVEY SULLA SODDISFAZIONE DEL RAPPORTO MEDICO-PAZIENTE IN REUMATOLOGIA

P181

R. Izzo, C. Garufi, C. Angelelli, F.R. Spinelli, G. Valesini, R. Priori
Sapienza, Università di Roma

Il questionario "Press Ganey Satisfaction Survey" (PGSS) è stato creato negli anni '80 negli USA ed è attualmente ancora in uso per valutare la qualità dell'assistenza medica. Il questionario è costituito da 10 domande che indagano la qualità del rapporto medico-paziente per quanto riguarda la capacità da parte del medico di fornire spiegazioni appropriate e facili da comprendere in merito alla malattia e ai trattamenti, la soddisfazione del paziente per il tempo dedicato e l'eventuale intenzione di consigliare il medico ad altri pazienti. Tale questionario può essere applicato in qualsiasi specialità medica e chirurgica; in uno studio recente condotto in Ostetricia e Ginecologia in California è emersa una preferenza delle pazienti di sesso femminile per i ginecologi di sesso maschile.

Scopo dello studio. Esaminare l'eventuale presenza di preferenze di età e di genere nella scelta del reumatologo di riferimento e nel rapporto medico-paziente.

Materiali e Metodi. Una versione modificata del questionario "Press Ganey Satisfaction Survey" è stata somministrata, in forma anonima, a 60 pazienti consecutivi affetti da malattie reumatologiche afferenti agli ambulatori di reumatologia. Sono state indagate, inoltre, le caratteristiche demografiche di pazienti e medici e la durata del rapporto medico-paziente. Nel nostro studio, l'unico criterio di inclusione utilizzato, nel caso di visita di follow-up, è stato essere seguiti dallo stesso reumatologo per tutta la durata del rapporto medico-paziente; i pazienti non sono stati suddivisi in base alla malattia reumatologica da cui erano affetti.

Risultati. Il questionario è stato compilato da 48 pazienti di sesso femminile e 12 pazienti di sesso maschile (F:M=4:1); il reumatologo di fiducia era di sesso femminile nell' 83.3% dei casi e di sesso maschile nel 16.7% (F:M=5:1). Il punteggio medio riportato al questionario è stato 39.8/45 punti totali; non sono state evidenziate correlazioni significative tra sesso del medico, sesso del paziente, età del medico, età del paziente, durata di follow-up.

Conclusioni. Questa indagine preliminare sulla soddisfazione del rapporto medico-paziente in reumatologia ha, in primo luogo, messo in evidenza un alto gradimento delle prestazioni ricevute. La mancanza di differenze nel punteggio riportato in base al genere e all'età potrebbe derivare da una discrepanza nel numero di pazienti e medici appartenenti ai 2 sessi che sarà eliminata ampliando la casistica. Tuttavia, è anche ipotizzabile che il grado di soddisfazione del rapporto medico-paziente sia indipendente da variabili come il sesso, l'età, e la durata del follow-up.

Keywords: *Genere, Soddisfazione, Medico-paziente.*

IL PUNTO DI VISTA DEL REUMATOLOGO SUL VALORE DELL'ENGAGEMENT DEL PAZIENTE E SULL'APERTURA A TALE PROCESSO

P182

U.G. Viora, R. Broggini, G. Campolieti, F. Leonardi, F. Padovani, S. Tonolzo
ANMAR Italia, Roma

Il progetto "ANMAR we care" condotto nel corso del 2017 grazie ad un contributo incondizionato di Abbvie e con il prezioso supporto del Centro di Ricerca Engage Minds Hub dell'Università Cattolica del Sacro Cuore di Milano diretto dalla prof.ssa Graffigna, ha analizzato le principali cause di soddisfazione e insoddisfazione per l'assistenza ricevuta, l'aderenza alle terapie ed il grado di coinvolgimento delle persone con malattie reumatiche non solo dal punto di vista del paziente, ma anche secondo la prospettiva degli specialisti coinvolti.

Obiettivi. Esplorare ciò che i reumatologi pensano circa i criteri che i loro pazienti usano per valutare i servizi di cura erogati e circa la loro soddisfazione per le cure ricevute.

Determinare il valore attribuito dal medico al coinvolgimento attivo del paziente nelle scelte di cura e la disponibilità del curante ad aprire a tale coinvolgimento.

In questo lavoro prenderemo in considerazione solo il valore attribuito dai Reumatologi italiani alla condivisione della scelta terapeutica ed il loro grado di engaging, inteso come disponibilità e proattività nel coinvolgimento del paziente.

Metodi. Un apposito questionario semi-strutturato ed autocompilato, costituito da indicatori scientificamente validati e da items sd hoc (PPOS, CS-PAM, SMS, UWES, OCQ) è stato somministrato on-line ai reumatologi italiani.

I dati relativi alle risposte ottenute sono stati analizzati utilizzando software IBM SPSS23.

Risultati. Sono stati ritenuti validi per l'analisi i questionari di 182 reumatologi, provenienti da tutta Italia (48% Nord, 30% Centro, 22% Sud), che lavorano sia in contesto ambulatoriale che ospedaliero (37% solo ambulatorio, 15% solo ospedale, 48% entrambi).

Complessivamente i reumatologi italiani ritengono importante il coinvolgimento attivo del paziente nelle scelte terapeutiche, ma le loro risposte denotano che il processo di evoluzione da una scelta Doctor Oriented ad una Patient Centred è ancora in evoluzione (lenta). (33% patient centred, 49% in transizione, 18% Doctor Centred).

Per quanto riguarda la proattività nell'engagement del paziente, benché la maggior parte degli intervistati riconosca un alto valore al coinvolgimento dei propri pazienti nelle scelte di cura, non tutti i reumatologi sono davvero efficaci nel promuovere tale processo: il 24% risulta "resistente", il 67% "Sensibilizzato", ma solo il 9% è davvero "Engaging".

E non risultano frequenti i comportamenti del medico volti a promuovere l'engagemet, specie per l'autonomia e la partecipazione attiva nella gestione della salute.

Conclusioni. Benché nei reumatologi italiani si stia affermando la consapevolezza dell'importanza di un ruolo attivo del paziente per una maggiore aderenza alle terapie ed un'ottimizzazione della loro efficacia, il processo è ancora molto lento e nella pratica ben poco viene fatto per promuovere l'engagement delle persone malate nella gestione della propria malattia. Interessante notare che il dato emerso non varia significativamente a seconda dell'età, del genere, dell'esperienza professionale, dell'ambito in cui si opera e/o della provenienza geografica.

Keywords: *Paziente, Engagement, Reumatologo.*

UN PERCORSO INTEGRATO PER LA GESTIONE DEL PROGRAMMA DI IMMUNIZZAZIONE DEL MALATO REUMATICO: IL PROGETTO IMMUNIGUARDA

P184

M. Di Cicco[1], M. Orso[2], L. Belloli[1], V. Campanella[1], C. Casu[1], D.A. Filippini[1], M. Muscarà[1], E. Schito[1], E. Verduci[1], O.M. Epis[1]
[1]U.O.C. Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]Struttura Semplice Vaccinazioni, Struttura Complessa Aree Territoriali, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. I pazienti con malattie croniche autoimmuni presentano un rischio di contrarre infezioni 2-4 volte superiore rispetto alla popolazione generale. Tale rischio è in parte intrinseco alla malattia e in parte legato alle terapie immunosoppressive. Tuttavia, l'aderenza ai programmi di vaccinazione raccomandati dalle società scientifiche è largamente disattesa. Le principali barriere sono rappresentate da: mancanza di indicazioni da parte dello specialista, assenza di percorsi dedicati, informazioni discordanti fornite dai vari care providers o dai media circa l'utilità/sicurezza della vaccinazione.
La UOC di Reumatologia è stata identificata come reparto pilota per individuare una popolazione di pazienti con patologie croniche autoimmuni da inserire in un percorso diagnostico/vaccinale integrato, per verificare come possa migliorare l'aderenza alla vaccinazione e variare l'incidenza delle infezioni rispetto allo storico o ad un gruppo di riferimento non vaccinato.
Metodi. Nell'ambito della patologia reumatologica sono state identificate le seguenti affezioni: artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondilite anchilosante. Due popolazioni di pazienti verranno screenate e monitorate: pazienti con early inflammatory arthritis (durata di malattia <12 mesi, naive al trattamento immunosoppressivo) e pazienti in terapia con farmaci biologici (bDMARD) o nuovi farmaci orali (tsDMARD). Le vaccinazioni avverranno presso l'Ambulatorio di Reumatologia. Tutti i pazienti saranno screenati per sierologia e controllati sulla base del certificato vaccinale per le seguenti infezioni: pneumococco; meningococco (B e ACWY); haemophilus tipo B; difterite, tetano e pertosse; morbillo parotite e rosolia; epatite B e A; varicella e herpes zoster; papillomavirus se a rischio; anti-influenzale (stagionale). Le vaccinazioni verranno proposte in base al set anticorpale e certificazione precedenti vaccinazioni. I vaccini verranno forniti attraverso il canale istituzionale con passaggio dal Centro Vaccinale dell'ASST Niguarda e distribuzione all'interno dell'Ospedale a cura della farmacia ospedaliera.
Outcomes. Verranno valutati i seguenti indicatori:
– numero di pazienti vaccinati rispetto allo storico (confronto con il tasso di vaccinazione rispetto all'anno precedente);
– numero di infezioni tra i soggetti vaccinati - in relazione allo storico o ad un campione di controllo - stratificato per età, sesso, tipologia di patologia e terapia;
– lo studio consentirà anche di verificare con lo screening iniziale l'assetto epidemiologico della popolazione in relazione soprattutto all'età dei soggetti.
Conclusioni. La creazione di un programma di immunizzazione integrato e co-gestito da reumatologi e infettivologi è un modello ideale per consentire una presa in carico globale del malato reumatico dal punto di vista infettivologico, con un vantaggio sia per il paziente (safety, facilità e rapidità di accesso alla vaccinazione) sia per il clinico (possibilità di verificare in qualsiasi momento lo stato di immunizzazione del soggetto e di incidere efficacemente sulla prevenzione del rischio infettivo).

Keywords: *Malattie autoimmuni, Infezioni, Vaccini.*

L'AMBULATORIO DI TRANSIZIONE IN REUMATOLOGIA P185

F. Crisafulli[1], M. Cattalini[2], F. Ricci[2], G. Maffeis[3], F. Franceschini[4], A. Tincani[4], M. Frassi[5]
[1]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia e Pavia, Brescia; [2]Clinica Pediatrica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia; [3]Università degli Studi di Brescia; [4]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia; [5]U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia

Obiettivo. La transizione dei pazienti reumatologici pediatrici all'ambulatorio dell'adulto riveste un ruolo fondamentale nel garantire continuità del rapporto di fiducia medico-paziente e favorire una presa in carico più consapevole della propria condizione da parte dell'adolescente. Ne consegue un aumento della compliance farmacologica e della capacità di gestire al meglio le eventuali complicanze. In questo lavoro presentiamo la nostra esperienza.
Pazienti e Metodi. Dal maggio 2016 al maggio 2018, sono stati valutati 28 pazienti (6 maschi e 22 femmine). L'età media alla diagnosi era di 8.4 anni (1-16 aa) mentre al momento della transizione di 18.5 anni (17-21 anni).
Per i pazienti con Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) sono stati valutati il tipo di artrite (oligoarticolare, oligoarticolare estesa, poliarticolare, sistemica, psoriasica, spondilo-entesitica e indifferenziata), la sierologia, il coinvolgimento extra-articolare (in particolare storia di uveiti), la terapia e l'attività di malattia calcolata mediante il JADAS10 (0-40) e il DAS28-PCR (Tab. I).
Risultati. Venti pazienti presentano una diagnosi di AIG, 3 di Connettivite Indifferenziata, 1 di dermatomiosite, 1 di Lupus Eritematoso Sistemico, 1 di arterite di Takayasu, 1 di morfea e 1 di fenomeno di Raynaud.
Considerando le AIG, 6 (30%) sono forme oligoarticolari, 4 (20%) oligoarticolari estese, 8 (40%) poliarticolari, 1 (5%) psoriasica, 1 (5%) spondilo-entesitica. Undici pazienti (55%) presentavano ANA positività; nessun paziente presentava positività per il fattore reumatoide. Cinque pazienti (25%) hanno presentato almeno un episodio di uveite dall'esordio di malattia. Le terapie pregresse sono elencate in tabella II. Al momento della valutazione congiunta 2 pazienti (10%) assumevano steroide sistemico (entrambi al dosaggio di 5mg/die), 6 (30%) methotrexate, 1 (5%) idrossiclorochina, 1 (5%) leflunomide, 2 (10%) sulfasalazina; 10 pazienti (50%) erano in terapia con farmaco biotecnologico (6 adalimumab, 3 etanercept, 1 infliximab). Il valore medio di JADAS10 è risultato 3.8 (range 0-17, DS 5.8) mentre il valore medio del DAS28 è risultato 1.65 (range 0.96-3.44, DS 0.72). In 7 pazienti l'attività di malattia valutata con JADAS10 è risultata discordante rispetto al DAS28, che mostra in tutti i casi un'attività di malattia inferiore.
Conclusioni. Nella nostra popolazione la distribuzione dei tipi di AIG rispecchia quella della letteratura per quanto riguarda le forme oligoarticolari, poliarticolari, psoriasiche e spondilo-entesitiche mentre non sono rappresentate le forme sistemiche e indifferenziate. La scarsa numerosità del campione potrebbe giustificare queste differenze.

Tabella I - Cutoff di attività di malattia nel JADS 10* e nel DAS-PCR**.

	Cutoff
JADAS10 PER OLIGOARTRITI	
Malattia inattiva	≤1
Bassa attività	≤1.5
Moderata attività	1.51-4
Elevata attività	>4
JADAS10 PER POLIARTRITI	
Malattia inattiva	≤1
Bassa attività	≤2.5
Moderata attività	2.51-8.5
Elevata attività	>8.5
DAS28-PCR	
Malattia inattiva	≤2.6
Bassa attività	>2.6-3.2
Moderata attività	>3.2-5.1
Elevata attività	>5.1

*Modificato da Consolaro A, et al. Ann Pediatr Rheum. 2014.
**Modificato da Prevoo ML, et al. Arthritis Rheum. 1995.

Tabella II - Terapie pregresse (ricevute prima della valutazione presso l'ambulatorio di transizione) nei 20 pazienti con AIG.

TERAPIA	N (%)
INFILTRAZIONI INTRARTICOLARI	13 (65%)
STEROIDE SISTEMICO	11 (55%)
METHOTREXATE	15 (75%)
IDROSSICLOROCHINA	1 (5%)
LEFLUNOMIDE	1 (5%)
SULFASALAZINA	4 (20%)
CICLOSPORINA	2 (10%)
FARMACI BIOTECNOLOGICI	11 (55%)*

*Tra questi, 6 pazienti hanno più di un tipo di farmaco biotecnologico.

Sembra emergere una sottostima dell'attività di malattia calcolata con il DAS28 rispetto a quella calcolata con il JADAS10. Questo dato potrebbe essere giustificato dal maggior coinvolgimento di caviglie e piedi nella nostra coorte e in generale nei bambini con AIG. Sebbene la scarsa numerosità del campione non permetta di trarre conclusioni definitive apre comunque un interrogativo su quale sia lo strumento migliore per testare l'attività di malattia nelle AIG al momento della transizione.

Keywords: *Transizione, Artriti idiopatiche giovanili.*

VALUTAZIONE DELLA CONOSCENZA E DELLA PERCEZIONE GENERALE DELL'AGOPUNTURA: SURVEY IN PAZIENTI REUMATOLOGICI

P186

C. Casu[1], V. Campanella[1], M. Di Cicco[1], L. Belloli[1], E. Schito[1], M. Romano[1], E. Verduci[1], M. Muscarà[1], D.A. Filippini[1], P. Betti[2], O.M. Epis[1]

[1]S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Anestesia e Rianimazione 2 ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. Sebbene gli avanzamenti in medicina nel corso delle ultime decadi abbiano drammaticamente migliorato le possibilità diagnostiche e terapeutiche, l'interesse della popolazione per la medicina non convenzionale (MNC) sta globalmente crescendo nei paesi occidentali.
Secondo quanto riportato nella strategia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) per la medicina tradizionale 2014-2023 il ricorso alla medicina non convenzionale nei paesi industrializzati è in progressivo aumento, particolarmente per il trattamento e la gestione delle malattie croniche
L'agopuntura è probabilmente la tecnica terapeutica più ricercata e ampiamente accettata tra le MNC. È praticata in tutto il modo e secondo l'OMS in base ai dati forniti da 129 paesi, l'80% di essi oggi riconosce l'impiego dell'agopuntura in Italia, secondo gli ultimi dati ISTAT del 2013, a fare ricorso all'agopuntura è circa l'1,9% della popolazione.
Esistono pochi dati in letteratura sulla conoscenza e sull'attitudine verso l'agopuntura dei pazienti reumatologici.
Lo studio si è proposto di valutare la conoscenza e l'attitudine verso l'agopuntura dei pazienti reumatologici afferenti alla SC di Reumatologia dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano
Materiali e Metodi. Lo studio è stato effettuato mediante la somministrazione di un questionario autosomministrato ai pazienti che afferivano alla SC di Reumatologia dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda di Milano dell'ASST dell'Ospedale Niguarda.
Risultati. Complessivamente sono stati valutati 137 pazienti., 104 erano femmine, 33 maschi. L'età media era 58 anni, mediana 59 anni, range 25-8 anni. Sono stati valutati dati demografici, occupazionali, e la patologia reumatica del paziente.
Dal nostro studio emerge come il 96,3% dei pazienti dichiari di essere a conoscenza dell'esistenza dell'agopuntura e il 35,8% di averne fatto ricorso. Il 49,6% dei pazienti, in relazione al loro stato di salute attuale, riteneva di poter aver beneficio dal trattamento in agopuntura e il 78,8% dei pazienti totali, lo avrebbe effettuato se prescritto dal medico.
Il trattamento in agopuntura è sicuro ed efficace. Il 65,3% dei pazienti riferivano di aver avuto beneficio dal trattamento effettuato e nessun paziente, in studio, riportava eventi collaterali. Il 52,9% dei pazienti che in passato avevano usufruito di cure con l'agopuntura e dalle quali ritenevano di non avere tratto beneficio considerava comunque utile la terapia con agopuntura rispetto al proprio stato di salute attuale.
Le ragioni del mancato utilizzo sono principalmente dovute alla scarsa conoscenza di questa medicina non convenzionale. Il 52,5% dei pazienti riferiva di non essere a conoscenza che esistono delle evidenze scientifiche per l'agopuntura e solo 14,6% era informato che il trattamento in agopuntura si potesse effettuare anche in regime di convenzione con il SSN.
Conclusione. In conclusione, il nostro studio evidenzia la necessità di una maggiore divulgazione ed informazione dei pazienti in merito al trattamento in agopuntura come opportunità terapeutica.

Keywords: *Agopuntura, Medicina non convenzionale, Pazienti reumatici.*

THE CONTRIBUTE OF SLEEP QUALITY AND MOOD DISTURBANCES ON PAIN PERCEPTION IN RHEUMATIC DISEASES AT BASELINE

P187

R. Tirri[1], D. Capocotta[1], R. Ferrara
Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Background. Sleep disturbance and depression are commonly encountered among rheumatic patients in comparison to general population (1). Pain that accompanies musculoskeletal conditions should be regarded as an illness entity in its own right and deserves specific treatment, since the consequences of chronic pain, and their negative effect on sleep, and mood, carry equal importance regarding the global suffering of an individual patient (2, 3). Sleep impairment contributes to the development or worsening of pain-related diseases. Pain and sleep influence one another. Pain may be exacerbated by sleep disorders while sleep is impaired by pain (4).
Objective. To evaluate the contribute of sleep disturbance and mood disturbance on pain perception in a patient population at the first access in a Rheumatology Outpatient Clinic.
Methods. 263 (mean age was 53.7 years; 17.9% were male) consecutive patients admitted for the first time to an Italian Rheumatology Outpatient Clinic, between March 2017 and June 2017, accepted to answer a self-administered questionnaire study. The median time from onset of symptoms to presentation was 18 months. We considered the following parameters: pain intensity on visual analogic scale ranging from 0 to 100 according to commonly used classification (5), Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and Body Mass Index (BMI). Smoke habits, marital status and instructional degree were also considered. The coexistence of mood disturbances (i.e., depression, anxiety) were also recorded.
Results. 152 patients had impaired sleep quality (57.8%), 74 suffered from mood disturbance (28.1%). We found that the presence of PSQI >5 was correlated to moderate-severe pain (p=0.0046). A correlation between mood disturbances with pain intensity was not found. Patients with sleep quality impairment and mood disturbances have a mean VAS pain higher than that of patients with only PSQI >5 or mood disturbances (61.11 vs. 55.05 vs. 44.48, respectively). No other correlations were found with sociodemographic data.
Conclusion. Differently from the contribute of mood disturbance in established rheumatic diseases, at the first access, only sleep impairment seems to get worse pain perception. The rheumatologist should be aware of the contribution of sleep to the initiation or worsening of rheumatic diseases that have pain as a prominent manifestation.

References

1. Moldofsky H. Rheumatic manifestations of sleep disorders. Curr Opin Rheumatol. 2010; 22: 59-63.
2. Chiu YH, Silman AJ, Macfarlane GJ, Ray D, Gupta A, Dickens C, et al. Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study. Pain. 2005; 115: 316-21.
3. Yasaei R, Saadabadi A. Pain, Syndrome, Chronic. Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2017 Jun-2017 Nov 9.
4. Ohayon MM. Relationship between chronic painful physical condition and insomnia. J Psychiatr Res. 2005; 39: 151-9.
5. Aun C, Lam YM, Collect B. Evaluation of the use of visual analogue scale in Chinese patients. Pain. 1986; 25: 215-21.

Keywords: *Rheumatic diseases, Pain perception, Sleep disturbance.*

MALATTIE AUTOIMMUNI E GRAVIDANZA: RISULTATI DELL'ATTIVITÀ DI UN AMBULATORIO DEDICATO

P188

M. Romano[1], M. Muscarà[1], S. Nava[2], M.P. Pisoni[2], L. Belloli[1], V. Campanella[1], C. Casu[1], M. Di Cicco[1], D.A. Filippini[1], E. Schito[1], E. Verduci[1], O.M. Epis[1]

[1]S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Ginecologia e Ostetricia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. 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 dei dati raccolti in un unico centro reumatologico dal 2010 al 2017. Abbiamo analizzato le pazienti afferite presso l'ambulatorio Reumatologia-Ostetricia dell'ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda. Sono state eseguite valutazioni periodiche reumatologico-ostetriche, flussimetria Doppler materno-placentare nel II trimestre e controllo del battito cardiaco fetale (BCF).

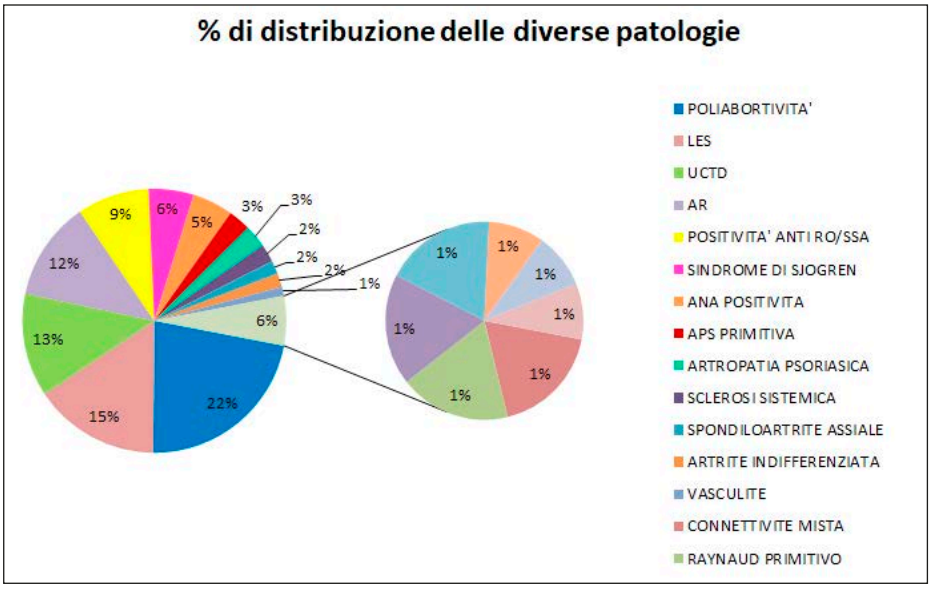
Risultati. Abbiamo analizzato 181 pazienti e complessivamente 112 gravidanze, di cui 5 ottenute mediante tecniche di procreazione medicalmente assistita.

Le patologie di invio erano così distribuite: 40 pazienti (22%) presentavano poliabortività; 28 (15%) pazienti Lupus Eritematoso Sistemico (LES); 23 (13%) Connettivite Indifferenziata-UCTD; 22 (12%) Artrite Reumatoide; 16 (9%) positività isolata degli anticorpi anti Ro/SSA; 10 (6%) Sindrome di Sjogren; 9 (5%) positività isolata degli ANA; 5 (3%) Sindrome da anticorpi antifosfolipidi isolata; 5 (3%) Artropatia Psoriasica; 4 (2%) Sclerosi Sistemica; 3 (2%) Spondiloartrite Assiale; 3 (2%) Artrite Indifferenziata; 2 (1%) Vasculite; 2 (1%) Connettivie Mista; 2 (1%) Raynaud primitivo; 2 (1%) eritema nodoso; 2 (1%) Sindrome Fibromialgica; 1 (1%) Artrite Idiopatica Giovanile; 1 (1%) Malattia di Behçet e 1 (1%) Crioglobulinemia (Grafico 1).

Complicanze ostetriche: Il parto pretermine si è verificato in 20 casi (17,8 %), 9 casi di rottura prematura delle membrane (PROM) a termine (8%). In 12 casi i neonati presentavano basso peso alla nascita (10,7%). Vi è stato un unico caso di blocco cardiaco congenito in una paziente che presentava positività degli anticorpi anti-Ro. Anamnesticamente, nella nostra coorte si erano verificate 9 morti fetali endouterine (MEF), tale complicazione non si è verificata nel corso del nostro follow-up. Complicanze gestazionali: 5 casi di ipertensione gestazionale, 4 pazienti con diabete gestazionale. Una paziente con APS ha presentato sindrome HELLP. Una paziente con preesistente valvulopatia, seguita per anti Ro positività, ha avuto uno scompenso cardiaco severo nel III trimestre di gravidanza.

Conclusioni. La gravidanza può andare incontro a diverse complicanze, con frequenza variabile nelle diverse patologie autoimmuni sistemiche analizzate. Il counselling e la stratificazione del rischio individuale sono essenziali: la peculiarità del nostro ambulatorio è che esso offre una consulenza integrata tra reumatologi e ginecologi, condividendo problematiche e scelte terapeutiche.

Keywords: *Gravidanza, Malattie autoimmuni, Ambulatorio dedicato.*



Figura

23 novembre 2018

P189 - P207 SESSIONE POSTER 11

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori:
A. Alunno (Perugia)*, R.D. Grembiale* (Catanzaro)

LA SINDROME DI SJÖGREN: DALLA SINDROME SICCA ALLA STRATIFICAZIONE CLINICA IN SOTTOTIPI DI MALATTIA P189

M. Orlandi[1], F. Fratini[2]
[1]Università degli Studi di Firenze; [2]A.O.U. Careggi, Firenze

Scopo dello studio. Scopo principale è quello di identificare differenti subsets di malattia, di confrontarli e di stratificarli in base al coinvolgimento ghiandolare, extraghiandolare, alle complicanze sistemiche e quindi all'attività di malattia.
Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto su 192 pazienti, selezionati da una popolazione di 298 soggetti afferenti all'Ambulatorio per sindrome SICCA, in cui è stata posta diagnosi di Sindrome di Sjögren primaria secondo i criteri AECG 2002 e ACR-EULAR 2016. I pazienti sono stati, quindi, distribuiti in 4 quattro gruppi in base alla positività anticorpale (ANA, ENA) e istologica (biopsia delle ghiandole salivari):

- GRUPPO I: positività anticorpale e istologica ANA+, ENA+, Biopsia+
- GRUPPO II: sola positività anticorpale ANA+, ENA+, Biopsia-
- GRUPPO III: sola positività istologica ANA-, ENA-, Biopsia +
- SUB-GRUPPO IV: isolata positività degli ANA e positività istologica ANA+, ENA-, Biopsia+

I 4 gruppi sono stati quindi confrontati e sottoposti ad analisi statistica.
Risultati. Il gruppo I è stato rilevato con una prevalenza del 37%, il gruppo II del 24%, il gruppo III del 26.5% e il gruppo IV del 12.5%.

- Nel confronto tra il gruppo I e il gruppo III, è emersa una prevalenza maggiore nel gruppo I di:
  - ipergammaglobulinemia (p<0.0001),
  - positività del FR (p=0.0018),
  - ipocomplementemia (p=0.01),
  - leucopenia (p=0.019),
  - linfopenia (p=0.047).
- Nel confronto tra gruppo II e gruppo III, il primo ha mostrato una frequenza maggiore di:
  - ipergammaglobulinemia (p<0.0001),
  - positività del FR (p=0.007),
  - impiego di CCs (p=0.00015).
- Nel confronto tra gruppo I e gruppo IV è stata osservata, nel gruppo I, una prevalenza più elevata di:
  - ipergammaglobulinemia (p=0.0005),
  - positività del FR (p=0.037),
  - leucopenia (p=0.0312).
- Confronto tra gruppo IV e gruppo III è emersa, per il gruppo IV, una maggiore prevalenza di:
  - dispnea (p=0.017),
  - Fenomeno di Raynaud (p=0.0403),
  - più frequente utilizzo di CCs (p=0.0027).

Conclusioni. Nel contesto della Sindrome di Sjögren sono identificabili diversi subset di malattia, in base alle caratteristiche immunologiche ed istologiche, a cui corrispondono diverse manifestazioni cliniche, un diverso profilo sierologico e una diversa attività di malattia.
La biopsia delle ghiandole salivari si è dimostrata estremamente importante per identificare il gruppo di pazienti con profilo anticorpale negativo.
La positività anticorpale è mostrata ad una più elevata attività di malattia e in particolare la positività degli ENA è la responsabile della positività degli indici di attività di malattia.
La positività degli ANA caratterizza un subset di pazienti con possibile evoluzione verso altre connettivopatie ANA-associate, ponendo l'accento sull'importanza di un attento follow-up per valutare la progressione del quadro.
La tiroidite autoimmune si conferma la comorbidità più frequente nei pazienti con pSS ma non si associa a nessun particolare subset.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Subsets, Profilo anticorpale.*

DERMATOMIOSITE E PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE: UNA NUOVA ASSOCIAZIONE CON UN SIGNIFICATO DA SCOPRIRE

P190

S. Grignaschi[1], F. Iannone[2], D. Renna[2], E. Bellis[1], L. Cavagna[1], M. Giannini[2]
[1]Reumatology Unit, University of Pavia; [2]Reumatology Unit, University of Bari, DETO, Bari

Scopo del lavoro. Il riscontro di diseritropoiesi nelle miopatie infiammatorie idiopatiche (IIMs) è un evento non raro e con importanti risvolti prognostici, considerando l'associazione tra linfopenia e comparsa di forme aggressive di Interstiziopatia Polmonare (ILD). Sino a ora sono scarse le segnalazioni di associazione tra piastrinopenia e IIMs.
Materiali e Metodi. Si descrivono tre casi di dermatomiosite (DM) con piastrinopenia.
Risultati. Caso 1. Donna 69 anni, positività anti-MDA5. Nel 2017 artralgie, puffy hands e papule di Gottron. PLT 17.000/ul senza diatesi emorragica, linfopenia, VES 69 mm/h, LDH 262 mU/ml, CPK normale ma lieve sofferenza miogenica all'elettromiografia (EMG). ILD a TC torace ad alta risoluzione (HRCT). Escluse neoplasie ed infezioni, BOM nella norma, riscontro di Ab anti-GP Ia/IIa. Effettua metilprednisolone (MPN) 250 mg/die per 3 giorni e inizia Ciclosporina (CsA) con normalizzazione piastrinica. Dopo sospensione CsA per effetti collaterali, rapida ricomparsa di piastrinopenia (46.000/ul), responsiva all'aumento dello steroide e all'inizio dell'Azatioprina.
Caso 2. Donna 18 anni, positività anti-NXP2. Da fine 2017 astenia e mialgie ai cingoli, edemi diffusi, rash eliotropo. CK 1400 mU/ml, C3 consumato. Eseguite EMG e biopsia muscolare: posta diagnosi di DM. Comparsa di disfagia, trattata con MPN 1 g/die per 3 giorni, associato steroide (1 mg/kg/die) e methotrexate (15 mg/settimana), senza beneficio. Successivo riscontro al BAL di infezione da Pneumocystis Jirovecii, iniziato trimetoprim/sulfametossazolo. Dopo episodio di emoftoe, riscontro di piastrinopenia (57.000/ul). Sostituito antibiotico ed effettuata terapia con Immunoglobuline endovena (IVIG) con incremento della conta piastrinica (162.000/ul) e regressione della disfagia. Evidenza di Ab anti-GP Ia/IIa e anti-GP Ib/IX. Prosegue IVIG, passaggio a azatioprina con beneficio clinico-laboratoristico.
Caso 3. Donna 51 anni, positività anti-MDA5. Dicembre 2017: edema ed eritema perioculare, astenia. CK nei limiti, ferritina 541 ng/ml. Non infezioni, né neoplasie. Diagnosi di DM amiopatica, inizia MPN 40 mg/die e Idrossiclorochina. Alla riduzione dello steroide a 25 mg/die artrite periferica, dispnea da sforzo, aftosi orale, alopecia, papule di Gottron, fissurazioni su mani e piedi. A HRCT lieve ILD. A esami anemia (Hb 9,6 g/dl), piastrinopenia 68.000/ul, con anticorpi anti-piastrine negativi. Dopo esclusione di neoplasie e infezioni, a parità di cortisone (25 mg/die), si inizia Azatioprina 100 mg/die. Riduzione progressiva della piastrinopenia e dell'iperferritinemia.
Conclusioni. Abbiamo descritto tre casi di piastrinopenia autoimmune in corso di DM. Tutti e tre i pazienti erano positivi per Ab miosite specifici (AMS; 2 anti-MDA5, 1 anti-NXP2) e hanno risposto al potenziamento della terapia immunosoppressiva. Con questa segnalazione abbiamo ulteriormente ampliato lo spettro delle manifestazioni autoimmuni associate agli anticorpi miosite specifici. Considerando le segnalazioni di associazione tra ILD e piastrinopenia, sembra emergere un'ulteriore nicchia in cui la determinazione degli AMS po' essere cruciale.

Keywords: *Dermatomiosite, Piastrinopenia, Autoimmunità.*

L'IMPEGNO ARTICOLARE, DEL SISTEMA NERVOSO PERIFERICO E IL DOMINIO BIOLOGICO DELL'ESSDAI SONO UTILI INDICATORI CLINICO-LABORATORISTICI DELL'OUTCOME A LUNGO TERMINE NELLA SINDROME DI SJÖGREN

P191

S. Zandonella Callegher, E. Cavallaro, A. Sonaglia, L. Quartuccio, S. Gandolfo, C. Fabro, S. De Vita
ASUIUD, Udine

Scopo del lavoro. La sindrome di Sjögren (SS) è una malattia autoimmune con un ampio spettro di quadri clinici, dalla sindrome sicca a condizioni più severe con manifestazioni sistemiche. L'ESSDAI è un indice composito e standardizzato di attività di malattia recentemente approvato. Lo scopo del presente studio è di valutare l'attività di malattia, mediante l'ESSDAI, in un'ampia coorte monocentrica italiana di pazienti affetti da SS, al basale, durante l'intero follow-up e all'ultima visita, al fine di individuare possibili predittori di progressione e persistenza dell'attività di malattia nel lungo termine.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti i dati relativi a 255 pazienti affetti da SS. L'età media (e la deviazione standard) al basale era di 52 (13) anni, 236/255 (93%) erano donne. Sono stati calcolati: l'ESSDAI basale (alla prima visita) e l'ESSDAI all'ultimo follow-up. È stata condotta un'analisi uni e multivariata al fine di individuare possibili parametri predittivi di progressione e persistenza dell'attività di malattia.
Risultati. La durata media del follow-up era di 9.1 (6.9) anni. L'ESSDAI mediano al basale era 4 (range 0-31), l'ESSDAI mediano all'ultima visita era 3 (0-24). La differenza tra l'ESSDAI all'ultima visita e l'ESSDAI basale era statisticamente significativa ($p<0.0001$). In 115/255 (45%) pazienti vi era riduzione dell'attività di malattia all'ultima visita rispetto al basale, in 80/255 (32%) vi era stabilità dell'attività di malattia, mentre in 60/255 (23%) pazienti vi era una progressione dell'ESSDAI. L'unico parametro che al basale risultava protettivo sulla progressione dell'attività di malattia all'ultima visita era l'impegno articolare ($p=0,001$).
Confrontando l'attività di malattia all'ultima visita rispetto all'intero follow-up, 130/255 (51%) pazienti mostravano stabilità dell'attività di malattia, mentre 125/255 (49%) pazienti presentavano peggioramento dell'attività di malattia. La comparsa e/o l'aggravamento dell'attività di malattia nei domini biologico e del sistema nervoso periferico (SNP) nel corso del follow-up era predittiva di peggioramento dell'attività globale di malattia all'ultima visita (rispettivamente $p=0.038$ e $p<0.001$).
Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti affetti da SS vi è stata una riduzione significativa dell'attività di malattia all'ultimo follow-up. La presenza dell'impegno articolare al basale risultava protettiva sulla progressione di malattia. La comparsa e/o il peggioramento dell'attività nei domini biologico e SNP, espressioni dell'attivazione delle B-cellule e della vasculite crioglobulinemica, nel corso del follow-up predicevano un incremento dell'ESSDAI all'ultima visita, supportando l'uso dei biomarcatori B-cellulari come surrogato dell'attività biologica della malattia e come *outcome* secondari di efficacia nei trial clinici. Restano tuttavia da identificare e caratterizzare dal punto di vista clinico-laboratoristico quei sottogruppi di pazienti che presentavo una progressione dell'attività di malattia.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Essdai, Outcome lungo termine.*

EFFICACIA DI RITUXIMAB IN UNA CONNETTIVITE SISTEMICA DA OVERLAP POLIMIOSITE/SCLEROSI SISTEMICA ANTI-KU POSITIVA

P192

S. Zandonella Callegher, I. Giovannini, E. Cavallaro, M. Bond, L. Quartuccio, S. De Vita
ASUIUD, Udine

La positività isolata degli anticorpi anti-Ku è di raro riscontro e può essere considerata un marker della connettivite da overlap polimiosite/sclerosi sistemica (PM/SSc). La terapia con Rituximab (RTX) sta emergendo come valida opzione terapeutica nei casi di miosite refrattaria a steroide in combinazione con altri immunosoppressori, con risposta positiva fino al 78% dei casi. In letteratura sono descritti pochi casi di PM/SSc anti-Ku positiva trattati con RTX.
GS, donna di 21 anni, si presentava alla nostra attenzione con deficit di forza 4/5 MRC agli AAII prossimamente e artrite delle MCF. In anamnesi: fenomeno di Raynaud fin dall'infanzia, da due anni artralgie infiammatorie alle grandi articolazioni, da sei mesi poliartrite simmetrica di grandi e piccole articolazioni e mialgie a AASS e AAII prossimamente. Agli accertamenti: positività ANA 1:5120 pattern granulare con specificità isolata ad alto titolo degli anti-Ku. Scleroderma pattern active alla capillaroscopia. Incremento del CPK fino a 5112 UI/L; EMG e biopsia muscolare compatibili con miopatia infiammatoria.
Esclusi coinvolgimento polmonare e cardiaco, esclusa natura paraneoplastica. Veniva quindi ipotizzata diagnosi di PM/SSc anti-Ku positiva ed avviata terapia steroidea con parziale risposta clinica e di laboratorio (CPK 1098 UI/L). Al decalage dello steroide (MP 24 mg/die) si verificava ripresa di artrite e mialgie AAII con CPK in risalita (1360 UI/L), comparsa di disfagia bassa per i solidi, documentata anche allo studio del transito esofageo, e comparsa di sclerosi cutanea limitata a volto e mani (mRSS 7). Veniva quindi confermata diagnosi di PM/SSc anti-Ku positiva e introdotto Methotrexate (MTX) sc 15 mg/settimana.
Dopo un mese la paziente, ancora sintomatica, presentava deficit di forza 4/5 MRC alle cosce, CPK 1280 UI/L, mRSS 7. Pertanto veniva avviata terapia con RTX 1 g x 2 al tempo zero e +14 giorni, mantenendo MTX 10 mg/settimana e scalando progressivamente lo steroide fino alla sospensione in due mesi. Al mese +6 benessere clinico, non ipostenia (5/5 MRC, CPK 99 UI/L) né disfagia, miglioramento della sclerosi cutanea (mRSS 3). Dato il ripopolamento dei CD20+, l'aggressività di malattia e la giovane età della paziente, si ritrattava con RTX 1 g x 2. Al mese +3 dopo ritrattamento (ultimo follow-up disponibile) la paziente era asintomatica, sclerosi cutanea stabile (mRSS 3), CPK 101 UI/L, EMG negativa. Nel corso del follow-up, 12 mesi totali, non si sono verificati effetti avversi legati alla terapia.
Il RTX nel caso riportato di PM/SSc antiKu positiva si è quindi dimostrato efficace e sicuro sia sulle manifestazioni muscolari sia sulla sclerosi cutanea, permettendo una rapida sospensione della terapia steroidea. Il ritrattamento può essere considerato una valida opzione terapeutica nei casi di malattia severi e/o in progressione.

Keywords: *Antiku, Polimiosite, Rituximab.*

EFFICACIA DELLA TERAPIA CON CICLOFOSFAMIDE ED ALTE DOSI DI STEROIDE IN UN CASO DI SINDROME DA ANTICORPI ANTI-SINTETASI AD IMPEGNO POLMONARE, MUSCOLARE, CUTANEO ED ARTICOLARE RAPIDAMENTE PROGRESSIVO

P193

A. Sonaglia, L. Quartuccio, E. Treppo, S. De Vita
Azienda Ospedaliero Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

La Sindrome da Anticorpi Anti-Sintetasi è una rara patologia caratterizzata clinicamente da miopatia infiammatoria, artrite, mani da meccanico, fenomeno di Raynaud, sintomi costituzionali ed interstiziopatia polmonare: quest'ultima manifestazione è generalmente associata ad una prognosi più severa.
Dal punto di vista laboratoristico è caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-sintetasi, più frequentemente anti-Jo1.
Un paziente di 44 anni è stato trasferito nel nostro Reparto per rapida insorgenza di mialgie diffuse, marcata ipostenia ai quattro arti (in particolare agli arti inferiori, fino all'allettamento), mani e piedi da meccanico, artrite, dispnea, febbre, calo ponderale ed insufficienza respiratoria che aveva richiesto supporto ventilatorio non invasivo; agli esami di laboratorio venivano riscontrati: importante aumento degli indici di flogosi, incremento dell'aldolasi con CPK nella norma, positività per ANA (1:2560 pattern granulare) e per Ab anti-ENA SSa-Ro60, SSa-Ro52 e SSb-La. Alla TC addensamenti polmonari ed interstiziopatia, alla PET-TC diffusa ipercaptazione degli addensamenti polmonari, delle stazioni linfonodali mediastiniche, di multiple articolazioni, del rachide e della milza; è stata esclusa l'eziologia infettiva ed ematologica linfoproliferativa. Poiché il quadro clinico era in rapido peggioramento e le manifestazioni cliniche erano fortemente suggestive di Sindrome da Anticorpi Anti-Sintetasi, pur in assenza degli specifici anticorpi ricercati anche in un pannello esteso, il paziente è stato trattato con alte dosi di Metilprednisolone e boli di Ciclofosfamide endovena. Dopo i tre boli di steroide e la prima infusione di Ciclofosfamide il paziente ha manifestato un netto miglioramento del quadro respiratorio ed è stato possibile lo svezzamento dalla ventilazione non invasiva.
È stato proseguito il trattamento con infusioni di Ciclofosafamide ogni 2 settimane e progressivo dècalage dello steroide con beneficio anche sull'impegno muscolare, cutaneo ed articolare; è stata inoltre riscontrata una significativa risposta agli esami di laboratorio, con notevole riduzione degli indici di flogosi e normalizzazione dell'aldolasi. È stato possibile ridurre progressivamente l'ossigenoterapia fino alla sospensione al momento della dimissione.
A due mesi dalla fine della degenza, il paziente presentava buone condizioni generali, saturazione nei limiti in aria ambiente e completa regressione dei sintomi costituzionali. Non sono stati più riscontrati episodi di febbre né di artrite e l'impegno cutaneo appariva in fase di risoluzione; all'ultimo follow-up il paziente riferiva soltanto lievi mialgie ai polpacci.
La Sindrome da Anticorpi Anti-Sintetasi è un'entità clinica rara, in cui gli anticorpi anti-sintetasi possono non essere rilevati anche con lo studio di un pannello esteso di specificità; in questi casi la diagnosi clinica è problematica, ma può essere supportata da un quadro clinico molto suggestivo e dalla presenza di anti-SSa e anti-SSb come nel caso descritto.

Keywords: *Anticorpi anti-SSa, Anti-SSb, Miosite, Insufficienza respiratoria.*

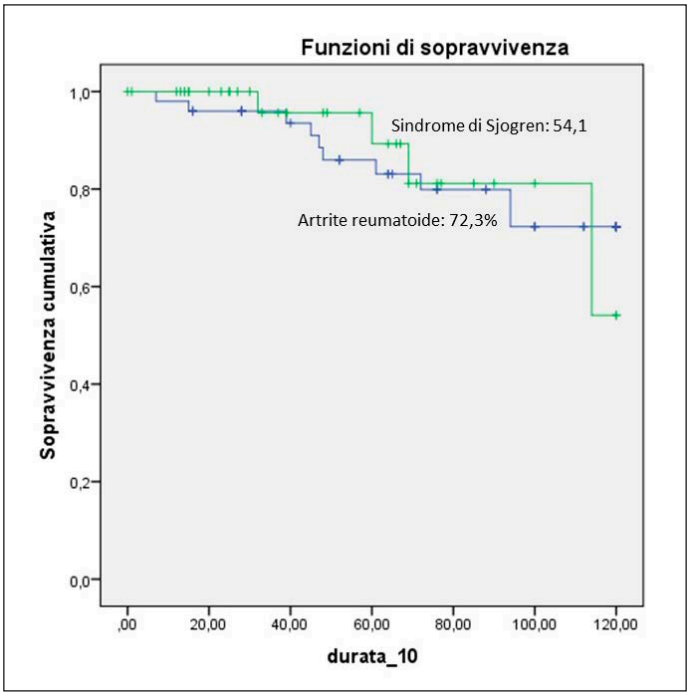
STUDIO DI SOPRAVVIVENZA IN UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN E INTERSTIZIOPATIA POLMONARE

P194

M. Sebastiani[1], A.A. Manfredi[1], G. Bertolini[1], V. Raimondo[1], C. Vacchi[1], G. Sandri[1], F. Luppi[2], C. Salvarani[1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Università di Modena e Reumatologia, Azienda Policlinico di Modena;
[2]U.O.C. Malattie Apparato Respiratorio, Azienda Policlinico di Modena, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

L'interstiziopatia polmonare (IP) è una complicanza di molte malattie reumatiche, in particolare in corso di connettiviti e di artrite reumatoide (AR). Mentre per alcune malattie come la sclerosi sistemica e l'AR è ormai assodato che l'IP influisca negativamente sulla prognosi del paziente, per altre malattie i dati a nostra disposizione sono molto più scarsi.
L'interstiziopatia è la più frequente fra le manifestazioni polmonari anche in corso di sindrome di Sjögren (SS) e viene descritta nel 20% dei casi, solitamente con un'insorgenza tardiva. L'IP in corso di SS è stata descritta come un'alveolite linfocitaria responsiva alla terapia steroidea. Recentemente sono stati descritti casi di IP ad esordio precoce e con pattern radiologico/istologico a prognosi peggiore, come ad esempio la "usual interstitial pneumonia", tipica della fibrosi polmonare idiopatica e frequentemente riscontrata anche in corso di AR. In quest'ultima malattia
Scopo del lavoro. Descrivere le caratteristiche cliniche, sierologiche e strumentali di pazienti con SS-IP e valutarne la sopravvivenza a 10 anni rispetto a pazienti con AR-IP.
Risultati. Venivano rivalutati retrospettivamente le caratteristiche di 39 pazienti consecutivi con SS-IP (rapporto F/M 5,5/1; età media alla diagnosi di IP 67,7±9,4 anni, follow-up medio 49,3±36,5 mesi).
Al momento della diagnosi le prove di funzione respiratoria una FVC media nella norma (94,2±22,8) e una riduzione della DLCO (50,3±18,3). Rispetto ai pazienti con SS senza interstiziopatia, quelli con IP avevano una minore frequenza di xeroftalmia (p=0,002) e di xerostomia (p ns) e mostravano una maggior frequenza di neuropatia sensitiva (p=0,027). Inoltre i pazienti con IP mostravano una minore frequenza di anti-SSA (p=0,018) e anti-SSB (p=0,013).
La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con SS-IP era confrontata con quella di 50 pazienti con AR-IP (rapporto F/M; età media alla diagnosi di IP 68,4±8,9 anni). La sopravvivenza dei pazienti con SS-IP risultava inferiore a quella dei pazienti con AR-IP, mostrando una sopravvivenza a 10 anni rispettivamente del 54,1% per SS e del 72,3% per AR-IP, anche se la differenza non risultava statisticamente significativa.
Conclusioni. L'IP in corso di SS può essere una complicanza precoce in corso di malattia e condizionare severamente la prognosi di questi pazienti. I pazienti con SS-IP sembrano avere una minore frequenza di manifestazioni tipiche come la sindrome sicca e una maggior frequenza di manifestazioni extra-ghiandolari come la neuropatia sensitiva. La sopravvivenza dei pazienti con SS-IP è risultata particolarmente compromessa, risultando inferiore a quella della AR-IP, condizione per la quale è stata descritta, in particolare nelle forme UIP, una sopravvivenza simile a quella della IPF.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Interstiziopatia polmonare, Artrite reumatoide.*

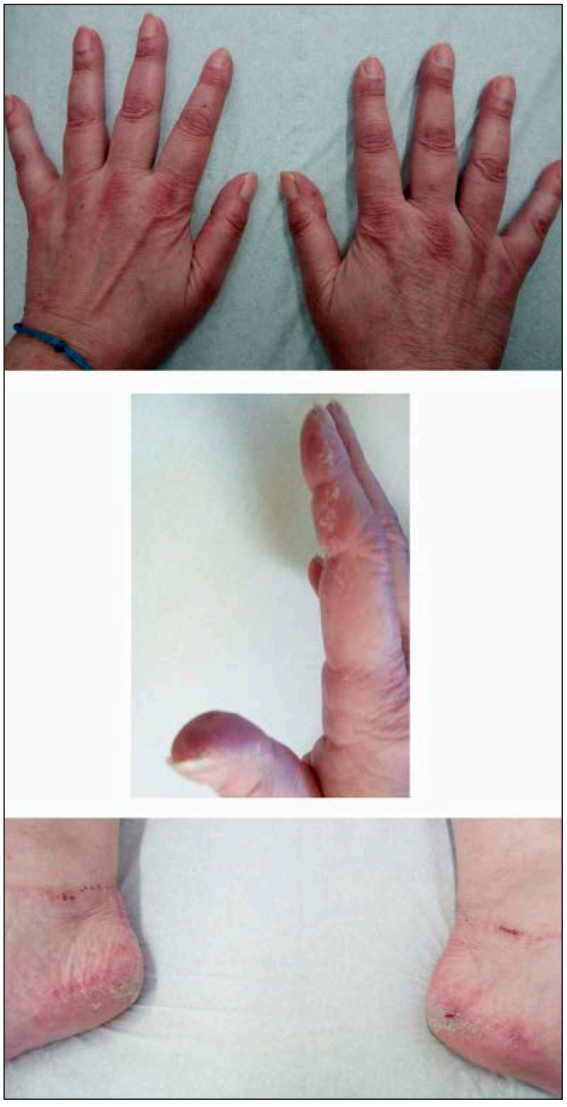


SINDROME ANTISINTETASICA ANTI PL-7 E ANTI MI-2 POSITIVA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P195

M. Romano, V. Campanella, L. Belloli, C. Casu, M. Di Cicco, D.A. Filippini, M. Muscarà, E. Schito, E. Verduci, O.M. Epis
S.C. Reumatologia, ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. La sindrome antisintetasica (ASSD) è una miopatia infiammatoria caratterizzata da manifestazioni cliniche eterogenee che comprendono miosite, artrite, interstiziopatia polmonare (ILD), febbre, fenomeno di Raynaud e lesioni cutanee tipiche, definite mani da meccanico. La malattia è associata alla presenza di anticorpi diretti contro l'aminoacil-transfer RNA sintetasi (anticorpi antisintetasi, anti-ARS). Gli anticorpi anti-Jo-1, sono quelli di maggior riscontro, mentre gli anti-PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS e Zo sono molto meno frequenti.
Materiali e Metodi. Donna di 57 anni Da alcuni anni fenomeno di Raynaud. Da settembre 2017 comparsa di febbre serotina (max 38°C), astenia, artralgie diffuse, mialgie e dispnea. Obiettivamente presentava fissurazioni periungueali alle dita mani, ipercheratosi e fissurazioni ai talloni, artrite delle IFP, deficit di forza agli arti inferiori. Si ricoverava presso la nostra UO per approfondimenti. Gli esami ematochimici evidenziavano spiccata elevazione del CPK (903 U/L), ANA 1:1280 citoplasmatici e 1:320 speckled, RA test debolmente positivo 26 UI/ml, ENA screening positivo anti-Ro, positività degli anticorpi miosite-specifici anti Mi2-alfa e anti PL-7. La TC ad alta risoluzione del torace mostrava alterazioni a vetro smerigliato ai lobi superiori e inferiori in sede subpleurica ed alcune formazioni cistiche nel LSD. Le prove di funzionalità respiratoria evidenziavano sindrome disventilatoria ostruttiva di grado moderato con riduzione moderata della DLCO. Alla EMG/ENG segni di sofferenza miogena sia agli arti superiori che inferiori.
Risultati. Il quadro clinico e le indagini effettuate hanno condotto alla diagnosi di ASSD nella sua forma completa (ILD, miosite, artrite) associata alle tipiche manifestazioni cutanee (mani da meccanico, papule di Gottron, "hiker's feet"). È stata pertanto avviata terapia con steroide e ciclofosfamide 1 g (6 cicli).
Conclusioni. La ASSD è una patologia molto eterogenea dal punto di vista clinico e questo rende difficile sia diagnosi che la stratificazione dei pazienti. Gli anti-ARS differenti dagli anti-Jo-1 sono rari, non identificati dai test comunemente impiegati nello screening per gli anticorpi anti-ENA. Tra i fattori di potenziale sospetto per la presenza di una positività degli anti-ARS vi è la positività degli anticorpi anti-Ro, presenti in circa il 50% dei pazienti con ASSD. Gli anticorpi anti-Mi-2 sono associati soprattutto ad impegno cutaneo, come nel caso della nostra paziente. In accordo con i dati della letteratura, la positività di anti-PL-7 è associata soprattutto a ILD e miosite (1). La ridotta sopravvivenza dei pazienti non anti-Jo1 rispetto ai pazienti anti-Jo1 positivi, sottolinea l'importanza dell'identificazione precoce degli anticorpi anti-ARS sia in termini di strumento diagnostico che di impatto prognostico (2).



Bibliografia
1. Satoh M, A Comprehensive Overview on Myositis-Specific Antibodies: New and Old Biomarkers in Idiopathic Inflammatory Myopathy. Clin Rev Allergy Immunol. 2017 Feb.
2. Aggarwal R, Patients with non-Jo-1 anti-tRNA-synthetase autoantibodies have worse survival than Jo-1positive patients. Ann Rheum Dis. 2014 Jan.

Keywords: *Sindrome antisintetasica, Anti-PL 7, Interstiziopatia polmonare.*

DIFFERENT CAPILLAROSCOPIC FEATURES BETWEEN DERMATOMYOSITIS AND SYSTEMIC SCLEROSIS NAILFOLD MICROANGIOPATHY

P196

V. Tomatis, A. Sulli, C. Pizzorni, S. Paolino, G. Ferrari, B. Ruaro, M. Cutolo
Division of Clinical Rheumatology, Dep. of Internal Medicine, University of Genova, San Martino Polyclinic Hospital, Genova

Background. Dermatomyositis (DM) and systemic sclerosis (SSc) may display similar nailfold capillary abnormalities. In DM capillaroscopic abnormalities are named scleroderma-like pattern, while in SSc three scleroderma-patterns have been described and currently used to classify the microangiopathy (Early, Active and Late patterns) (1-4). The aim of this study was to identify nailfold videocapillaroscopy (NVC) changes in patients with DM during a 3 year follow-up, and to compare the NVC findings between DM and SSc at first NVC.
Methods. Retrospective study of 24 DM (mean age 54±15SD years; disease duration 4±5 years; 4 males and 20 females) and 24 SSc patients, matched for age and disease duration at first NVC. NVC was yearly performed by the same operator, as reported in the literature (3-5). Clinical aspects and treatments were recorded. Non parametric test were used to carry out statistical analysis.
Results. Nineteen out of 24 DM patients (79%) showed a NVC scleroderma-like pattern. No statistically significant variations of all the capillaroscopic scores was observed during the 3 year follow-up in DM patients. By comparing DM patients with or without anti-Jo-1 antibody positivity, no statistically significant differences of the scores of the main capillary parameters was observed at baseline between the groups. However, anti-Jo-1 positive patients showed a statistically significant decrease of capillary ramifications at T2 (score 1.4±1.1 vs 2.6±0.7, p=0.05) and T3 (1.0±0.0 vs 2.6±0.5, p=0.03), when compared with the anti-Jo-1 negative group.
Comparing at baseline DM with SSc patients, the giant capillary and microhaemorrhage scores were significantly higher in SSc than in DM patients (1.42±0.58 vs 1.00±0.72, p=0.04, and 1.00±0.66 vs 0.67±0.56, p=0.05 respectively), while capillary density, ramification (abnormally shaped capillaries, expression of angiogenesis) and disorganization scores were higher in DM patients (1.54±0.72 vs 1.12±0.85, p=0.05; 1.79±1.02 vs 0.79±1.02, p=0.002; 1.67±0.82 vs 0.83±1.01, p=0.004, respectively). The absolute number of ramified capillaries was significantly higher in DM patients (1.92±1.06 vs 0.88±1.08, p=0.002), while the absolute capillary number was significantly higher in SSc patients (6.83±2.18 vs 5.62±1.95, p=0.05) at baseline.
Conclusions. This pilot study demonstrates, for the first time, that the capillaroscopic manifestations of DM persist in contrast to the progressive changes described in SSc patients (6), and the anti-Jo-1 positivity do not seem to modify the DM NVC pattern. DM and SSc display different capillaroscopic features.

References

1. Bertolazzi C, et al. Semin Arthritis Rheum. 2017; 47: 432-444.
2. Manfredi A, et al. J Rheumatol. 2016; 43: 1575-80.
3. Cutolo M, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007; 21: 1093-108.
4. Cutolo M, et al. Rheumatology. 2004; 43: 719-26.
5. Sulli A, et al. Ann Rheum Dis. 2008; 67: 885-7.
6. Sulli A, et al. Arthritis Rheum. 2012; 64: 821-5.

Keywords: *Dermatomiosite, Videocapillaroscopia, Sclerosi sistemica.*

SINDROME DA ANTI-SINTETASI AD ANTICORPI ANTI-PL12: PRESENTAZIONE DI UN CASO AD ESORDIO ATIPICO

P197

F. Mozzani, D. Santilli, A. Ariani, N. Marino
Azienda Ospedaliero-Universitaria-Reumatologia, Parma

Scopo del lavoro. Le miopatie infiammatorie costituiscono un gruppo eterogeneo di affezioni e all'interno di queste entità si colloca la Sindrome da Anti-sintetasi (SAS) che è caratterizzata da segni generali e dalla associazione di una miosite infiammatoria, una pneumopatia interstiziale diffusa, una poliartrite, fenomeno di Raynaud e interessamento cutaneo tipo mani da meccanico.Si associa la presenza di auto-anticorpi della famiglia degli anti-sintetasi i più frequenti dei quali sono gli anticorpi anti-Jo1.
Fra le sindromi anti-sintetasi quelle legate agli anticorpi anti-PL12 (diretti contro la alanil-tRNA sintesi) sono particolarmente rare (3-4%) con una presentazione eterogenea.
Normalmente sono caratterizzate da:
1) meno frequente ma grave miosite refrattaria alla terapia steroidea;
2) minor frequenza delle mani da meccanico e calcinosi cutanea;
3) frequente e grave interstiziopatia polmonare.

Materiali e Metodi. Paziente di sesso femminile di 73 anni fumatrice recente calo ponderale di 10 kg.
Da alcuni mesi poliartrite, astenia e grave fenomeno di Raynaud con ulcere digitali.
Lesioni cutanee di tipo placche eritematose/violacee delle mani con eritema fotosensibile del volto e del collo.
Capillaroscopia: negativa; EMG: nella norma.
Positività di ENA (SSA e PL12) (L'associazione anticorpi anti-SSA e anti-sintetasi è riportata in un terzo dei casi.
Terapia con steroide ad alte dosi, Methotrexate ed Iloprost ev con netto miglioramento dopo 3 settimane e risoluzione delle manifestazioni cutanee e articolari.

Risultati. In conclusione si conferma che fra le sindromi da anticorpi anti-sintetasi quelle legate agli anticorpi anti-PL12 sono particolarmente rare, meno conosciute e soprattutto a presentazione eterogenea.
Nel nostro caso si tratta di una forma amiopatica (l'interessamento muscolare è presente in meno della metà di casi), ma soprattutto atipica per la mancanza al momento di un interessamento interstiziale polmonare (presente nel 80% dei casi). Nella nostra paziente è emersa invece la presenza di manifestazioni cutanee, articolari e del Fenomeno di Raynaud.

Conclusioni. La letteratura ha evidenziato che la Sindrome all'inizio è spesso incompleta con poche manifestazioni, ma che può completarsi nel corso del follow-up.
La pneumopatia interstiziale ad esempio può avere un esordio acuto brutale, ma anche una evoluzione progressiva e anche l'interessamento muscolare può essere tardivo e caratterizzato da un interessamento dei muscoli faringei.
Da qui l'importanza di una sorveglianza attenta e prolungata per monitorare il quadro clinico e gli eventuali provvedimenti terapeutici.

Keywords: *Sindrome anti-sintetasi, F. di Raynaud, Poliartrite.*

QUADRO CLINICO DOMINATO DA SINTOMATOLOGIA DISAUTONOMICA IN PAZIENTE CON SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA

P198

F. Masini, L. Monaco, K. Gjeloshi, E. Pinotti, F. Danzo, R. Ferrara, C. Romano, L.E. Adinolfi, G. Cuomo
Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Uomo di 65 anni, con storia di ipotiroidismo da tiroidite di Hashimoto in trattamento con levotiroxina, giungeva alla nostra osservazione per la comparsa, da circa 7 mesi, di alcuni episodi di lipotimia, stipsi, ipoidrosi ed astenia. L'esame obiettivo evidenziava severa xerosi cutanea, TC 36.5°C, PA 90/60 mmHg e all'ECG si segnalava bradicardia sinusale con FC di 55 battiti per minuto (bpm) e blocco di branca destra (BBDX). Gli esami di laboratorio evidenziavano: linfocitopenia (GB 9008/μL con 90% granulociti e 3% linfociti); VES, PCR ed altri markers di infiammazione nella norma. Per indagare anomalie endocrine si eseguivano i seguenti dosaggi ormonali che mostravano: eutiroidismo (FT3 2.0 pg/mL, FT4 12.6 pg/mL, TSH 1.685 μUI/mL, Ab anti-tireoglobulina 1630.0 UI/mL, Ab anti-tireoperossidasi 592.5 UI/mL), ipogonadismo ipogonadotropo (LH 1.6 mIU/mL, FSH 2.7 mIU/mL, prolattina 15.9 ng/mL, testosterone 133 ng/dL) e normale funzionalità corticosurrenalica (cortisolo sierico 8 am 17.5 μg/dL, aldosterone 6.8 ng/dL, ACTH 8.5 pg/mL). La RMN-encefalo mostrava ipoplasia dell'adenoipofisi.
Per indagare una neuropatia autonomica, si eseguivano le seguenti prove: 'Deep breathing test' (E/I 1.02), 'Lying to standing test' (R/R'0.95) e 'Prove di ipotensione ortostatica' (T 120s riduzione PS>20 mmHg PD>10 mmHg), risultate patologiche. L'ECG holter descriveva bradicardia sinusale con FC min 47 bpm alle ore 10.14 e FC max 70 bpm alle ore 01.54. L'holter pressorio rilevava un profilo ipotensivo nelle ore diurne con valori pressori medi giornalieri di 110/64 mmHg e FC media di 49 bpm (valori medi diurni 109/64 mmHg e FC media 49 bpm, e valori medi notturni 131/75 mmHg e FC media di 46 bpm). L'ecocardiogramma descriveva lieve insufficienza mitralica e tricuspidale.
Una sindrome paraneoplastica veniva altresì esclusa da TC total body e markers tumorali, risultati negativi. Il paziente, inoltre, riferiva xerostomia ingravescente da 3 mesi, e presentava segni di anisocoria e costante disidratazione della lingua. Lo studio immunologico evidenziava: ANA (1:320 speckled pattern), Ro/SS-a (>240 U/I) e La/SS-b (162 U/ml) positività; il 'Test di Shirmer' evidenziava insufficiente produzione lacrimale (OD 5 mm, OS 3 mm); il paziente rifiutava la biopsia delle ghiandole salivari. Si poneva diagnosi di disautonomia verosimilmente associata a Sindrome di Sjögren primaria (SS) e si iniziava trattamento con Prednisone 25 mg/die e Idrossiclorochina 200 mg/bid per os, con susseguente miglioramento della sintomatologia, parametri vitali (PA 120/80 mmHg, FC 75 bpm) e prove di neuropatia nella norma, già dopo un mese. Sebbene sia ampiamente descritto il coinvolgimento neurologico nella SS, si ritiene che la neuropatia autonomica sia tipicamente modesta o subclinica, qualora riconosciuta.
Questo caso dimostra che i sintomi associati alla neuropatia autonomica possono precedere la comparsa di sindrome sicca e documenta una favorevole risposta alla terapia immunomodulante nel trattamento della disautonomia associata a SS.

Bibliografia
Mandl T. Rheumatology. 2008.
Goodman BP. Am J Ther. 2017.

Keywords: *Sjögren, Disautonomia, Neuropatia.*

THE USE OF ANTI-CD20 THERAPY IN PRIMARY SJÖGREN'S PATIENTS REFRACTORY TO THERAPY IN THE REAL LIFE EXPERIENCE OF AN ITALIAN RHEUMATOLOGIC CENTRE

P199

O. Magazzino, F. Cacciapaglia, A. Giordano, L. Urso, F. Montini, G. Laselva, F. Iannone, G. Lapadula
Policlinico di Bari (U.O. di Reumatologia universitaria), Bari

Objectives. Primary Sjogren syndrome (pSS) management represents still a challenge in the rheumatologist clinical practice, with signs and symptoms often with late onset and refractory to conventional therapy. Different clinical trials have evaluated some biological agents with alternative results, especially on some manifestations of the disease, such as glandular involvement and immunological parameters with effective controls, but no effect on symptoms of dryness. We aimed to evaluate the effectiveness of anti-CD20 rituximab (RTX) on the ESSDAI, as specific score for pSS.
Methods. In this monocentric study we retrospectively evaluated pSS patients, diagnosed according to the 2016 EULAR classification criteria, that refractory to treatment had received repeated administrations of RTX (1000 mg i.v. eow, 6 months apart). ESSDAI was evaluated at baseline, 6 and 12 months of RTX treatment, and specific items of the ESSDAI were analysed.
Results. We found 18 pSS female patients treated with repeated doses of RTX, with a median age of 55 years (95%CI 55-65 years). All the patients were positive for antinuclear and anti-Ro/SSa antibodies. Symptoms of dryness (xerostomia and xerophthalmia) were present in all patients. Sixteen (80%) patients presented arthritis/arthralgia, 13 (70%) patients were also positive for rheumatoid factor and 4 (20%) patients had positivity for anti-citrullinated peptide antibodies, but none fulfilled the classification criteria for rheumatoid arthritis. HCV antibody test resulted positive in one (5%) and 4 (20%) patients had cryglobulines. Low C3/C4 levels was present in 4 (20%) patients. All patients had failed a previous treatment with at least a combination therapy with methotrexate, leflunomide, sulfasalazine and/or hydroxychloroquine. Mean (±SD) ESSDAI before RTX treatment was 3.6±2.5, and 6 (33%) had an ESSDA superior or equal to 5. The main indication to RTX was the articular involvement, followed by glandular, lymphadenopathy, or biological alterations (cryoglobulins). At 6 months after the first RTX cycle we registered a significant reduction in ESSDAI (2.1±1.6 - $p<0.001$), maintained after the second cycle (1.5±1.4 - $p<0.001$) too, and all patients had an ESSDAI <5. Moreover, the articular involvement was the main item that significantly dropped down just after 3 months from the RTX administration.
Conclusions. The real-life data confirm the anti-CD20 RTX specific positive impact on articular, glandular and biological manifestations of pSS. Physicians should take in to account this therapeutic option in refractory patients.

Keywords: *Sjögren's syndrome, Rituximab, ESSDAI.*

ESPRESSIONE DI MIR-155 IN PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN: ASSOCIAZIONE CON L'INFIAMMAZIONE TISSUTALE E SUE CORRELAZIONI CON LO SVILUPPO DI LINFOMA

P200

G. Lugli, S. Alivernini, G. Peluso, C. Di Mario, D. Birra, V. Varriano, A. Paglionico, A. Capacci, B. Tolusso, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. L'iperattivazione delle cellule B caratterizza malattie autoimmuni come l'Artrite Reumatoide e il Lupus Eritematoso Sistemico (1) ed è associata ad un importante modulatore epigenetico [micro-RNA 155 (miR-155)], indotto da IL-6 e BAFF. Scopo dello studio è valutare l'associazione tra miR-155 e le manifestazioni fenotipiche ed istologiche della sindrome di Sjögren primaria (pSS).
Materiali e Metodi. 24 pazienti affetti da pSS (21 femmine, età all'esordio 56.8±13.9 anni) sono stati sottoposti a biopsia delle ghiandole salivari minori al momento della diagnosi. Per ogni paziente sono stati registrati dati clinici (ESSDAI) ed immunologici. L'espressione di cellule CD20+ e CD138+ nel tessuto è stata valutata mediante immunoistochimica, mentre l'espressione ghiandolare di miR-155, IL-6R e BAFF-R sono state valutate con RT-PCR. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a follow-up. 20 pazienti affetti da sindrome sicca sono stati inclusi come coorte di controllo.
Risultati. I pazienti con pSS non differivano per le caratteristiche demografiche rispetto ai controlli, ed avevano un valore medio di ESSDAI di 2.67±4.25. Considerando l'infiltrato infiammatorio ghiandolare, i pazienti con pSS presentavano maggiori score di cellule CD20+ e CD138+ rispetto ai pazienti con sindrome sicca ($p<0.001$ e $p=0.002$) con una correlazione diretta tra i due score (R: 0.57; $p=0.004$). Inoltre i pazienti con pSS presentavano un'espressione endogena di miR-155 significativamente maggiore rispetto ai pazienti con sindrome sicca ($p=0.002$), direttamente correlata allo score istologico di cellule CD20+ (R: 0.44; $p=0.003$) ed alla percentuale delle gamma globuline plasmatiche (R:0.70; $p=0.001$). Quattro pazienti (16.7%) affetti da pSS hanno sviluppato malattia linfoproliferativa successivamente alla diagnosi. Il valore medio dell'ESSDAI al momento della diagnosi era di 1.50±1.64 nel sottogruppo di pazienti con pSS senza evoluzione linfomatosa nella loro storia naturale, rispetto ai pazienti con pSS ed evoluzione in tal senso (8.50±8.18; $p=0.07$). Inoltre, il tessuto ghiandolare dei pazienti con successivo sviluppo di linfoma era caratterizzato da maggiori livelli di espressione di miR-155 (ANOVA test, $p=0.0002$) e score CD20/CD138 sovrapponibile ($p=ns$), rispetto ai pazienti che non sviluppavano tale complicanza. Considerando il pathway del miR-155, l'espressione di BAFFR è risultata maggiore nel tessuto ghiandolare di pazienti con pSS rispetto ai pazienti con sindrome sicca ($p=0.04$) e soprattutto in coloro che hanno sviluppato linfoma rispetto ai pazienti con pSS privi di tale complicanza ($p=0.04$).
Conclusioni. La ghiandola dei pazienti affetti da pSS è caratterizzata da una maggiore espressione di miR-155 rispetto ai pazienti con sindrome sicca all'esordio di malattia, in linea con le caratteristiche della flogosi tissutale e dell'aberrante attivazione B cellulare. Un'aumentata espressione tissutale di miR-155 caratterizzava il tessuto ghiandolare di pazienti affetti da pSS con successivo sviluppo di linfoma, mostrandosi come possibile biomarker di tale complicanza in pazienti all'esordio di malattia.

Bibliografia
1. Alivernini S. Nature Comm, 2016; 7: 12970.

Keywords: *miR-155, Sindrome di Sjögren, Linfoma.*

VALUTAZIONE DELLA FRAGILITÀ NELLA SINDROME DI SJÖGREN: ELABORAZIONE DI UN FRAILTY INDEX

P201

R. Izzo, M. Canevelli, S. Colafrancesco, A. Minniti, A. Gattamelata, F. Arienzo, F. Quarata, F. Remiddi, V. Raparelli, G. Bruno, G. Valesini, R. Priori
Sapienza Università di Roma

Con il termine fragilità si indica una condizione caratterizzata da una riduzione delle riserve omeostatiche dell'organismo, tale da determinare uno stato di maggiore vulnerabilità all'azione di stressors di natura endogena ed esogena, che espone l'individuo ad un rischio aumentato di eventi sfavorevoli. In considerazione del progressivo invecchiamento della popolazione e della conseguente necessità di implementare nuovi paradigmi di cura e assistenza, tale costrutto sta richiamando un interesse crescente in ambito scientifico, in numerose discipline mediche. In reumatologia, l'interesse verso la fragilità è tuttavia ancora limitato. Il Frailty Index (FI), sviluppato sulla base del modello matematico dell'accumulo di deficit, rappresenta uno strumento versatile e accurato per valutare la fragilità individuale, fornendo un'utile stima dell'invecchiamento biologico della persona.
Scopo del lavoro: Elaborazione di un FI da utilizzare nella pratica clinica quotidiana nei pazienti con sindrome di Sjögren (SS).
Materiali e Metodi. Il FI è stato computato seguendo una procedura standard, considerando una lista di variabili non predefinite o "deficit" (segni, sintomi, malattie, disabilità, parametri di laboratorio) che rispondevano ai seguenti criteri:
a) essere età-correlati;
b) rappresentare un deficit per l'individuo in termini di salute;
c) riguardare differenti sistemi e domini funzionali dell'organismo;
d) essere presenti in una percentuale compresa tra l'1 e 80% del campione.

A ciascuna variabile considerata si attribuisce il valore di 0 (=assenza del deficit) o 1 (=presenza del deficit). Il FI viene calcolato attraverso il rapporto tra il numero di deficit presentati dall'individuo e il totale degli item considerati nella checklist. Tale indice può assumere, quindi, un valore compreso tra 0 e 1.
Risultati e Conclusioni. Per la prima volta è stato elaborato un FI rivolto ai pazienti con SS composto da 43 items (17 comorbidità, 14 segni e sintomi, 5 disabilità e 7 parametri di laboratorio). Questo strumento, di facile e rapida compilazione durante le visite ambulatoriali, potrà essere utilizzato per valutare lo stato di salute globale dei pazienti consentendo di identificare i soggetti a maggior rischio di traiettorie o *outcome* sfavorevoli. È attualmente in corso la somministrazione del FI ai pazienti con nuova diagnosi di SS di cui si valuterà il decorso clinico nei prossimi 5 anni (complicanze, mortalità, ospedalizzazione, istituzionalizzazione e disabilità).

Keywords: *Frailty index, Fragilità, Sindrome di Siögren.*

UTILIZZO DI PLATELET RICH PLASMA (PRP) NEL TRATTAMENTO DELLA SINDROME DA OCCHIO SECCO NEI PAZIENTI CON SINDROME DI SJÖGREN: RISULTATI PRELIMINARI

P203

A. Capacci[1], F. Ricci[2], D. Birra[1], A. Paglionico[1], V. Varriano[1], G. Lugli[1], B. Tolusso[1], A. Ciardiello[2], S. Alivernini[1], E. Gremese[1]
[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;
[2]U.O.C. di Oculistica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli. IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Xeroftalmia e xerostomia sono sintomi cardine della Sindrome di Sjögren e spesso influiscono negativamente sulla qualità di vita dei pazienti. L'utilizzo di colliri a base di Platelet Rich Plasma (PRP) è stato impiegato nel trattamento della xeroftalmia sia primitiva che secondaria. Scopo dello studio è valutare l'effetto di iniezioni subcongiuntivali e colliri di PRP sulla secchezza oculare (soggettiva e oggettiva) in pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria (pSS).
Materiali e Metodi. Sei pazienti affetti da pSS (6 femmine, età all'esordio 48.2±9.7 anni) sono stati arruolati nello studio. Tutti i pazienti raggiungevano i criteri per la diagnosi di pSS; per ognuno sono stati registrati dati clinici ed immunologici. Sono stati selezionati pazienti con Schirmer Test inferiore a 10mm dopo 5min e che lamentavano secchezza severa calcolata mediante punteggio di OSDI (compreso tra 33 e 100, condizione severa di occhio secco) nonostante terapie con sostituti lacrimali. L'OSDI (Ocular Surface Index) è un questionario soggettivo per la valutazione della secchezza oculare. I pazienti sono stati indirizzati a trattamento con PRP. Il PRP è costituito da plasma umano, arricchito di piastrine mediante l'utilizzo di un kit apposito, per cui ogni paziente è stato sottoposto ad un prelievo di sangue, dal quale è stato ricavato il PRP. Di esso, una parte è stata iniettata in sede subcongiuntivale; dalla restante, è stato ricavato un collirio che i pazienti hanno assunto 6 volte al giorno fino a esaurimento (circa 5 giorni). I pazienti sono stati valutati al basale e dopo circa dieci giorni dalla procedura; sono inoltre previste visite di follow-up ogni tre mesi. Ad ogni valutazione sono stati raccolti i dati dello Shirmer Test e dell'OSDI.
Risultati. Ogni paziente presentava xeroftalmia invalidante, valutata mediante Schirmer Test (Occhio destro: 3.33±2.66; occhio sinistro: 6.83±6.5) e indice OSDI (59.71±20.72). Tutti i pazienti presentavano valori di Schirmer Test minori di 10 mm dopo 5 minuti. La coorte in esame presentava caratteristiche cliniche omogenee (presenza xerostomia, assenza di flogosi, di ipergammaglobulinemia, assenza di artrite e linfadenomegalie). Dopo una settimana, i valori di OSDI si presentavano significativamente più ridotti rispetto al basale (38.89±15.12; p=0.028). I valori di Schirmer Test non presentavano invece differenze significative alla visita di follow-up rispetto al basale. Nessuno dei pazienti ha presentato complicanze peri- e postprocedurali né eventi infettivi correlati. Le due pazienti che hanno effettuato follow-up a tre mesi presentavano un trend stabile di miglioramento sia nell'OSDI (paziente 1: 3; paziente 2: 80) che nello Schirmer Test (paziente1: occhio dx: 10; occhio sx: 22; paziente 2: occhio dx:20; occhio sx: 22).
Conclusioni. L'utilizzo del PRP per trattare la sindrome da occhio secco nei pazienti con pSS sembra essere efficace nell'alleviare la sintomatologia e migliorare la qualità di vita. Ulteriore prosecuzione del follow-up è necessaria per confermare il dato.

Keywords: *SS, PRP, Schirmer test - OSDI.*

PANNELLO ANTICORPI MIOSITE-SPECIFICI: PREVALENZA E CARATTERISTICHE CLINICHE DELLA POPOLAZIONE POSITIVA PER MSAS/MAAS, ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P204

G. Di Gennaro[1], S. Freri[1], F. Varallo[2], G. Dei[3], M. Riva[4], L. Riva[4], A. Pesci[3], M.R. Pozzi[4]

[1]Clinica Medica, Ospedale San Gerardo, Monza; [2]Servizio Immunotrasfusionale, Ospedale San Gerardo, Monza; [3]Clinica Pneumologica, Ospedale San Gerardo, Monza; [4]U.O.S.D. Reumatologia, Ospedale San Gerardo, Monza

Scopo del lavoro. La rilevanza clinica degli autoanticorpi miosite specifici (MSAs) e miosite associati (MAAs) sta aumento grazie alla disponibilità di nuovi pannelli diagnostici. Scopo del lavoro è individuare le indicazioni prescrittive del pannello anticorpale disponibile nel nostro centro e studiare le caratteristiche dei pazienti con una o più positività anticorpale.
Materiali e Metodi. Sono stati identificati i pazienti sottoposti al pannello miositi (Euroimmun, Profilo Miositi 3 comprendente Mi2, Ku, PM-SCl100, PM-Scl75, Jo1, SRP, Pl17, PL12, EJ, OJ, SSA-Ro52) da luglio 2015 a settembre 2017 presso il nostro centro. Dei pazienti con almeno una positività anticorpale, sono stati ricercati i sintomi che hanno portato alla richiesta del pannello, le ulteriori indagini bioumorali e strumentali eseguite e le eventuali correlazioni cliniche.
Risultati. 145 pazienti hanno eseguito il pannello: in 61 di essi (42%; età media 65 anni, maschi 50%) è stata riscontrata almeno una positività anticorpale. Il test è stato richiesto da pneumologi (65%), reumatologi (17,5%), internisti (7%), neurologi (3,5%), rianimatori (3,5%). In 38/61 pazienti (52%) è stato isolato un MSA (SRP, Jo1 e PL12 i più frequenti, rispettivamente 18-16-10%); in 41/61 (67%) è stato invece isolato un MAAs di cui il più frequente SSA-Ro52 (44%) seguito da Scl-75 (16%). 13/61 pazienti (21.3%) avevano più di una positività anticorpale: l'associazione più frequente era Jo1+SSA-Ro52. ANA e ENA erano negativi rispettivamente nel 45 e 59% dei casi.
I reperti clinici più frequenti al momento della richiesta del test erano: dispnea (67%), tosse (40%), diagnosi di interstiziopatia polmonare (NSIP nel 33%, NSIP/BOOP nel 15%, UIP nel 6.5%). 5 pazienti presentavano all'esordio insufficienza respiratoria severa, di cui 3 con necessità di intubazione orotracheale e supporto ECMO. Le mialgie erano presenti solo nel 22% dei pz, con un franco quadro miositico (CPK >1000 U/l) solo in 9 pazienti. Analoga la prevalenza di artralgie e di interessamento cutaneo. La classica triade ILD-artralgie-miosite è stata riscontrata solo in 5 pazienti al momento della diagnosi. In 5 Pz (tutte donne) è stata posta diagnosi di neoplasia (mammella e ovaio) entro due anni dalla diagnosi.
Conclusioni. Nella nostra esperienza il quadro clinico più frequentemente associato alla positività di MSAs/MAAs è il coinvolgimento polmonare. Questo sottolinea l'importanza dell'utilizzo del pannello diagnostico non solo nei pazienti con miopatia e CPK elevate ma anche nei pz con sintomi respiratori, evidenziando il ruolo del reumatologo nel percorso diagnostico delle interstiziopatie.

Keywords: *Anticorpi miosite-specifici, Anticorpi miosite-associati, Interstiziopatie.*

POLYMYOSITIS ASSOCIATED WITH MYASTHENIA GRAVIS WITHOUT THYMIC PATHOLOGY: REALLY A RARE ASSOCIATION?

P205

L. Castelnovo[1], P. Faggioli[1], A. Tamburello[1], A.G. Gilardi[1], A. Laria[2], A.M. Lurati[2], A. Re[2], D. Mazzocchi[2], M.G. Marrazza[2], A. Mazzone[1]

[1]Medicina Interna, ASST Ovest Milanese, Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Legnano; [2]Reumatologia, ASST Ovest Milanese - Ospedale Civile di Legnano e Cuggiono, Magenta

Background. MG is an autoimmune disorder frequently associated with antibodies against the acetyl-choline receptor that contribute to defects in neuromuscular transmission while inflammatory myopathies, such as polymyositis/dermatomyositis (PM/DM), are immune-mediated neuromuscular diseases. So PM/DM and MG present both with muscle weakness. Objectives: to evaluate the prevalence of MG in a cohort of patients with PM/DM.

Methods. We enrolled patients with PM/DM belonging to us in past 10 years, until December 2017.

Results. We had 17 PM/DM diagnosis:14 F and 3 M aged 41-85 years. We found the 42,8% association of PM and MG: all females, aged 51-78 years who developed PM confirmed by increasing of CK, EMG, auto Ab pattern positivity and deltoid biopsy diagnostic. Paraneoplastic, post-infectious or post-vaccinal syndromes were excluded. All presented progressive proximal muscle weakness, pain and asthenia. After treatment with oral corticosteroids (0.5-1 mg/kg/day methylprednisolone) a response was observed only as improvement of asthenia and decreasing of CK levels. After a month of therapy 2 patients developed palpebral ptosis, one dysphagia and dyspnea, one an intestinal pseudo-obstruction, 2 dysarthria, low vision and worsening of muscular tone. Pyridostigmine test was positive in all patients; antiAChR antibodies levels were high. No one had a thymic pathology. We started high doses corticosteroids (methylprednisolone 500-1000 mg/day for 5 days) and pyridostigmine (180-240 mg/day) with smart improvement then we introduced immunosuppressants: AZA or MMF. At the same time, because of the severity of the disease, monthly cycles of high doses IgV (20 g/kg in 5 days) were performed in 5 patients. A stable remission was achieved and maintained in all patients.

Conclusions. To our knowledge this is one of the largest series of patients with PM-MG overlap that suggest that this association is not so rare and that patients affected by PM presenting new neurological disorders should be evaluated to exclude a concomitant MG, despite the absence of thymoma. A patient with PM-MG overlap should allow us for proper management: association between immunosuppressant, pyridostigmine and, if necessary, a short time of high doses IgV.

Keywords: *Polimiosite, Miastenia gravis, Timoma.*

SVILUPPO E VALIDAZIONE DEI QUESTIONARI PER STABILIRE L'UTILIZZO E L'ACCESSO ALLE CURE IN COORTI DI PAZIENTI CON LA SINDROME PRIMARIA DI SJÖGREN AL MOMENTO DELLA DIAGNOSI E DURANTE IL DECORSO DELLA MALATTIA

P206

C. Seghieri[1], C. Baldini[2], C. Leo[1], R. Priori[3], L. Quartuccio[4], F. Carubbi[5], M. Orlandi[6], E. Bartoloni Bocci[7], S. Gandolfo[4], S. De Vita[4], S. Bombardieri[2]

[1]Laboratorio di Management e Sanità, Istituto di management, Scuola Superiore S. Anna, Pisa; [2]U.O. Reumatologia, Università di Pisa; [3]U.O.C. Reumatologia Dipartimento di Clinica e Terapia Medica Policlinico Umberto I, Roma; [4]Azienda Ospedale Universitario S. Maria della Misericordia, Udine; [5]U.O. Reumatologia Università degli Studi Dell'Aquila, L'Aquila; [6]U.O. Reumatologia, Università di Firenze, Firenze; [7]U.O. Reumatologia, Università di Perugia

Scopo del lavoro. Elaborare e validare strumenti necessari per la raccolta e l'analisi dei dati finalizzata a delineare i profili di utilizzo e accesso alle cure dei pazienti con Sindrome di Sjögren (pSS)

Metodi. Lo studio ha coinvolto 6 Università Italiana centro di riferimento per la pSS che hanno collaborato nello sviluppo e nella validazione preliminare di questionari finalizzati alla raccolta di informazioni sull'accesso e sulla frequenza dei trattamenti e dei servizi nei pazienti con pSS (es. test diagnostici, ospedalizzazioni, visite specialistiche) e sulla soddisfazione dei pazienti riguardo alle cure ricevute. I dati raccolti sono stati confrontati con i dati socio-demografici (es. età, sesso, livello di istruzione) dei pazienti. Una sezione di medicina-narrativa è stata inclusa nei questionari per raccogliere storie sui percorsi assistenziali dei pazienti e il loro stato di salute prima della diagnosi. La validità del costrutto è stata supportata dalla capacità del questionario di discriminare i gruppi con diversi livelli di malattia e caratteristiche socio-demografiche.

Risultati. La versione pilota dei questionari è stata somministrata a 127 pSS. L'età media dei rispondenti era di 58 anni e la classe d'età più rappresentativa di 50-60 anni (33,8%). L'87,1% del campione era di sesso femminile, il 37% con un livello di istruzione medio - alto (scuole superiori). Inoltre, il 13,6% del campione in questione era sposato. L'attività di malattia è risultata associata alla frequenza delle visite reumatologiche (63,2% dei pazienti ha dichiarato di sostenere almeno una visita al mese). Il numero totale di specialisti coinvolti nell'assistenza non variava in maniera significativa tra i centri oggetto di esame ($p<0,11$). Lo specialista consultato in maniera più frequente è risultato l'oculista (il 48,4% dei pazienti ha dichiarato di aver effettuato una visita almeno una volta l'anno) seguito dal dentista (44,4% una volta all'anno). Il farmaco assunto in misura maggiore sono state le lacrime artificiali (75%), seguite dall'idrossiclorochina (40,6%). Relativamente alla percentuale di pazienti che hanno dichiarato di essere stati ospedalizzati negli 12 mesi precedenti alla somministrazione del questionario, tale percentuale variava significativamente tra i centri ed era compresa tra il 7% e il 34% ($p<0,0001$). Nessuna variazione significativa è stata osservata nella soddisfazione dei pazienti riguardo ai trattamenti ricevuti dal personale medico. In tutti i centri oggetto di esame il 60,3% dei pazienti è stato estremamente soddisfatto del trattamento ricevuto e ha considerato il suo stato di salute generalmente soddisfacente.

Conclusioni. I risultati preliminari confermano il questionario come uno strumento valido per valutare i modelli di assistenza per la pSS in termini di accesso e utilizzo delle risorse e in relazione alle caratteristiche cliniche e socio-demografiche dei pazienti. Ulteriori analisi sono in corso in altri centri europei per verificare la generalizzabilità e le proprietà psicometriche di questo strumento.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Politica sanitaria, Questionari.*

SINDROME DI SJÖGREN DI LUNGA DURATA: DANNO DA MALATTIA E COMORBIDITÀ CRONICHE. ANALISI DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA. P207

C. Baldini[1], F. Ferro[1], N. Luciano[1], E. Calabresi[1], E. Elefante[1], A. Cecchettini[2], M. Mosca[1], S. Bombardieri[1]
[1]U.O. Reumatologia, università di Pisa; [2]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Pisa

Introduzione. La Sindrome di Sjögren primitiva (pSS) è una malattia cronica lentamente progressiva a impatto multisistemico. La storia naturale della malattia rimane ancora in larga parte da caratterizzare dal momento che solo un numero limitato di studi ha valutato l'andamento della pSS in pazienti con malattia di lunga durata.
Scopo del lavoro. Descrivere la presentazione clinica, l'attività di malattia, il danno ad essa correlato e la prevalenza delle comorbidità in pazienti con follow-up di almeno 10 anni dalla diagnosi di pSS.
Pazienti e Metodi. Nello studio sono stati inclusi pazienti con pSS e un follow-up di almeno 10 anni dalla diagnosi di malattia. Come gruppo di confronto sono stati inclusi pazienti con pSS afferenti al centro con durata media di malattia inferiore. Sono stati raccolti i dati demografici, clinici e bioumorali dei pazienti nonché ESSDAI, ESSPRI e SSDDI per la valutazione rispettivamente dell'attività di malattia, dei patient reported outcomes e del danno correlato alla pSS. Infine per le comorbidità è stata utilizzata una versione adattata del Charlson Comorbidity Index (CCI).
Risultati. Sono stati arruolati nello studio 112 pazienti con pSS e follow-up medio di 15±2 anni dalla diagnosi di malattia e come gruppo di controllo 219 soggetti con pSS e follow-up medio di 4±2,5 anni. I pazienti con lunga durata di malattia presentavano più frequentemente rispetto agli altri un fenotipo vasculitico con maggiore prevalenza di impegno renale (8/112 vs 3/219, p=0.009), riduzione del C4 (25/112 vs 21/219, p=0.02) e un più alto ESSDAI (4,2±5,8 vs 2,6±3,3, p=0,002). Nessuna differenza significativa è emersa nel confronto dell'ESSPRI tra i due gruppi. Viceversa l'SSDDI è risultato significativamente più alto (1,9±2,4 vs 0,7±1,4, p<0,001) nei pazienti con malattia di più lunga durata, specialmente in relazione alla più alta prevalenza delle manifestazioni di danno orale e oculare. Analogamente anche il CCI è risultato significativamente più alto (1,4 ±1,5 vs 0,9±1,2, p=0,007) riflettendo una più alta frequenza nei pazienti con lunga durata di malattia delle comorbidità cardiovascolare e non-cardiovascolari. I pazienti con lunga durata di malattia presentavano inoltre una più alta prevalenza di osteoporosi (53/112 vs 47/219, p<0,001) e un rischio infettivo più alto (23/112 vs 18/219, p=0,002). Non si sono osservate tra i due gruppi differenze nell'uso dei farmaci e nella frequenza di complicanze linfoproliferative
Conclusione. I dati ottenuti suggeriscono che le manifestazioni vasculitiche della pSS tendono a essere tardive. I pazienti con lunga durata di malattia hanno inoltre un più alto score di danno legato alla malattia e un più alto tasso di comorbidità cardiovascolare e metabolica.

Keywords: *Sindrome di Sjogren, Comorbidità, Danno iatrogeno.*

23 novembre 2018

P208 - P222 SESSIONE POSTER 12

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI (1)

Moderatori:
M. Gerosa (Milano)*, C. Perricone* (Roma)

L'OUTCOME NEUROPSICHIATRICO DEI BAMBINI NATI DA MADRI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) CON ESPOSIZIONE AD AZATIOPRINA DURANTE LA GRAVIDANZA: REVISIONE DELLA CASISTICA DI UN SINGOLO CENTRO

P208

M.G. Lazzaroni[1], F. Crisafulli[1], C. Nalli[1], L. Andreoli[1], J. Galli[2], A. Merlini[2], M. Fazzi[2], A. Tincani[1]
[1]Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; [2]Neuropsichiatria Infantile, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Un possibile incremento della frequenza di disturbi del neurosviluppo (DNS) o disturbi specifici dell'apprendimento (DSA) nei bambini nati da madri con LES è emerso da alcuni studi (1-3). Diversi possibili fattori di rischio sono stati considerati: auto-anticorpi (in particolare anti-Ro/SSA), fattori psico-sociali legati alla malattia cronica materna e farmaci assunti in gravidanza. L'azatioprina (AZA) viene utilizzata in gravidanza, sulla base della non teratogenicità e dell'estesa esperienza in donne con trapianto renale, malattie infiammatorie croniche intestinali e reumatologiche (4). Tuttavia alcuni piccoli studi hanno collegato l'esposizione ad AZA in gravidanza ad una possibile aumentata frequenza di DNS/DSA nei bambini, derivata indirettamente dall' aumentato utilizzo di servizi educazionali di supporto (5).
L'obiettivo di questo è studio è la valutazione a medio-lungo termine della frequenza di DNS/DSA in bambini in età scolare (>=6 anni), nati da madri affette dal LES e trattate con AZA in gravidanza.

Metodi. I dati clinici di gravidanze prospetticamente seguite presso la nostra Clinica (1997-2018) sono stati ricavati dalle cartelle cliniche. Le madri sono state sottoposte a un questionario telefonico condotto in maggio 2018, focalizzato sulla presenza di DNS/DSA certificate da un Neuropsichiatra Infantile nei loro figli (nati da gravidanze esposte ad AZA).
Risultati. Tra le 29 gravidanze in 22 pazienti, 5(17%) hanno esitato in aborto (3 precoci <10 settimane, 2 tardivi >=10 settimane) e in 1 caso in morte perinatale (3%). Considerando i nati vivi, 7 bambini in età pre-scolare sono stati esclusi. Sono stati raccolti dati di 16 bambini in età scolare (età mediana 12,5 anni) nati da 11 madri;10 (63%) erano maschi. In 4 casi (25%) si trattava di nati pretermine, anche se solo in un caso <34 settimane. Un flare di LES in gravidanza si è verificato in 5 pazienti (31%).
La positività per anticorpi antifosfolipidi era presente in 5 (31%) e per anti-Ro/SSA in 5(31%). Gli altri farmaci antireumatici assunti erano corticosteroidi (16,100%) e idrossiclo-

Tabella I - ADHD: disturbo da deficit dell'apprendimento e iperattività; CS: corticosteroidi; HCQ: idrossiclorochina; aPL: antifosfolipidi; *numero di test positivi per aPL (1: singola positività; 2: duplice positività; 3: triplice positività).

	DNS/DSA	Sesso	Età	Età gestazionale (settimane)	Flare materno gravidanza	PDN dose settimanale (mg)	HCQ	Anti-ENA	aPL*	anti-dsDNA
1	ADHD	M	11	40	no	27,5	no	neg	3	pos debole
2	no	F	8	39	no	37,5	1	neg	neg	neg
3A	no	F	8	34	no	105	no	Ro, U1RNP	neg	pos
3B	no	F	6	34	articolare	87	no	Ro, U1RNP	neg	pos
4	no	M	17	39	multineurite	87,5	no	neg	neg	pos
5	no	F	8	40	no	50	no	neg	neg	neg
6	Epilessia	M	9	37	no	140	1	neg	neg	pos debole
7	no	M	10	40	renale, cutaneo	70	no	neg	2	pos
8A	no	M	20	38	no	50	no	Sm, U1RNP	neg	pos
8B	Disturbo linguaggio	F	12	39	no	50	no	Sm, U1RNP	neg	pos
9A	no	F	16	35	no	125	no	neg	1	pos
9B	no	M	13	37	no	125	no	neg	2	pos
10A	no	M	7	39	no	20	1	neg	neg	pos debole
11A	no	M	17	37	cutaneo	100	1	Ro	1	pos
11B	no	M	14	38	cutaneo	80	1	Ro	neg	pos debole
11C	no	M	12	33	no	120	1	Ro	neg	pos debole

rochina (6,38%). Una diagnosi di DSA è stata riscontrata in un caso (6%) e di DNS in 2(13%) (Tab. I). Nessun bambino ha avuto difficoltà di apprendimento che comportassero ripetizione di anni scolastici.

Conclusioni. L'*outcome* a medio-lungo termine dei bambini nati da gravidanze di madri con LES esposte ad AZA, sembra essere sovrapponibile a quello di altre donne affette da LES, considerando sia i dati presenti in letteratura, sia di un precedente studio multicentrico italiano. Tale *outcome* si caratterizza per una frequenza aumentata di DNS/DSA rispetto alla popolazione pediatrica generale. Studi multicentrici e caso-controllo sono richiesti per validare questa osservazione preliminare.

Bibliografia

1. Yengej F, et al. Autoimm Rev. 2017; 16: 701-11.
2. Nalli C, et al. Lupus. 2017; 26: 552-558
3. Lazzaroni MG, et al. Arthritis Rheumatol. 2017; 6 (Suppl. 10).
4. Skorpen CG, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 795-810.
5. Marder W,et al. Lupus Sci Med. 2014; e000034.

Keywords: *Gravidanza, Neuropsichiatria infantile, Azatioprina.*

MULTI-TARGET THERAPY WITH MYCOPHENOLATE MOFETIL AND TACROLIMUS IN THE TREATMENT OF REFRACTORY LUPUS NEPHRITIS: A REAL LIFE-BASED EXPERIENCE OF AN ITALIAN MULTICENTRIC COHORT

P209

M. Larosa[1], D. Jesus[2], L. Iaccarino[1], A. Tincani[3], L. Andreoli[3], F. Conti[4], F.R. Spinelli[4], G. De Marchi[5], S. De Vita[5], A. Doria[1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine-DIMED, University of Padova; [2]Serviço de Reumatologia, Centro Hospitalar e Universitario de Coimbra (CHUC), Coimbra, Portugal, [3]Rheumatology and Clinical Immunology Unit, Ospedale Civile, Brescia; [4]Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University of Rome; [5]Clinic of Rheumatology, Department of Medical and Biological Sciences, Hospital Santa Maria della Misericordia, Udine

Objectives. Data on the use of multi-target therapy with mycophenolate mofetil (MMF) and tacrolimus (TAC) in refractory lupus nephritis (LN) are scanty to date (1).
Our aim was to report the efficacy and safety of combined therapy with MMF and TAC in patients with LN who failed to respond to induction therapy with Cyclophosphamide (CYC) and/or MMF.
Methods. All consecutive adult SLE patients with refractory LN (class III/IV/V of ISN/RSP 2003 classification) treated with multi-target therapy (MMF+TAC), in 4 Italian centres were evaluated. Renal response and refractoriness were defined according to the 2012 EULAR/ERA-EDTA definitions (2): complete renal response (CRR) defined as urinary protein creatinine ratio (UPCR) <50 mg/mol and normal or near-normal (±10%) glomerular filtration rate (GFR); partial renal response (PRR) defined as reduction in UPCR equal or more than 50% (to sub-nephrotic) and normal or near-normal GFR (±10%); refractoriness considered as failure to improve within 3-4 months or to not achieve PRR after 6-12 months. Adverse events (AEs) were subdivided into non-infectious and infectious and they were considered severe (SAE) in case of hospitalisation, life-threatening manifestations or death.
Results. Eleven patients (Female=7; Caucasian=7; Asian=1; Indian=2; South-American=1; mean age=32.9±9.78 years; mean SLE duration=13.55±6.23 years) were included. Before TAC, in addition to corticosteroids, 8 patients were treated with pulse CYC followed by MMF and 3 with MMF alone. TAC was added to MMF after the failure of achieving remission was established. All patients were treated with ACE inhibitors and/or ARBs and 5/11 (45.4%) with plaquenil.
Daily dose of MMF was 1000-1500 mg/day and TAC was dosed up to 2-6 mg/day. At 6 months of follow-up, 3/11 (27.3%) discontinued TAC: 1 for an infectious SAE, and 2 due to non-infectious non-SAEs (Table 1). Out of 8 patients who did not withdrawal TAC, 5 achieved renal response: 2/8 (25.0%) CRR and 3/8 (37.5 %) PRR; 3/8 (37.5%) did not respond to the treatment (Table I).
Conclusions. These data from a clinical practice setting suggest that multi-target therapy is a potential rescue strategy for patients with refractory LN.

References

1. Lanata CM, Mahmood T, Fine DM, Petri M. Combination therapy of mycophenolate mofetil and tacrolimus in lupus nephritis. Lupus. 2010; 19: 935-40.
2. Bertsias GK, et al. Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommandations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 1771-82.

Keywords: *Lupus nephritis, Tacrolimus, Renal response.*

Table I - Medication and outcome measures at baseline and 6 month of follow-up.

Patients		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
LN (ISN/RNP class)		IV	IV	IV	IV	V	III-IV	III-V	III	-	V	V
Prednisone dose	Baseline	0	5	12.5	7.5	15.62	15	15.62	25	25	40	30
	6 months	5	5	5	5	7.5	15	37.5*	25	7.5	35	-
24h proteinuria (g/day)	Baseline	4.98	2.50	3.02	0.936	2.18	1.54	8.74	5.19	4.31	2.86	3.03
	6 months	0.30	1.20	0.08	0.72	0.55	1.99	3.61	3.98	1.11	2.68	-
Creatinine (mg/dL)	Baseline	0.48	1.40	0.44	0.80	0.80	0.80	0.37	0.42	2.02	0.80	0.70
	6 months	1.16	1.00	0.54	0.72	0.80	0.45	0.42	0.38	2.31	0.80	-
SLEDAI-2k	Baseline	4	8	8	10	12	8	8	6	13	6	9
	6 months	0	8	8	13	6	10	12	6	14	6	-
Renal response (months)		3 (CR)	6 (PR)	3 (CR)	-	3 (PR)	-	3 (PR)	-	-	-	-
TAC discontinuation (months)		-	-	-	-	-	3	-	-	1	-	2
Causes of discontinuation		-	-	-	-	-	GI symptoms**	-	-	Hepatic toxicity	-	Depressive syndrome

Legend to Table 1: *LN: lupus nephritis; MMF: Mycophenolate mofetil; TAC: Tacrolimus; CR: complete response; PR: partial response; *: increase of prednisone dose for myasthenia gravis flare; **: gastrointestinal symptoms with secondary hospitalisation.*

DECREASED CIRCULATING PTX3-SPECIFIC B CELLS ARE ASSOCIATED WITH ACTIVE LUPUS NEPHRITIS

P210

M. Gatto[1], A. Wiedemann[2], N. Nomovi[2], K. Reiter[2], E. Schrezenmeier[3], T. Rose[2], A. Lino[4], S. Valentino[5], A. Ghirardello[1], T. Dörner[2], A. Doria[1]

[1]U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Padova; [2]Department Medicine/Rheumatology and Clinical Immunology Charité, Universitätsmedizin, Berlin; [3]Department of Medicine/Nephrology and Medical Intensive Care Charité, Universitätsmedizin, Berlin; [4]Deutsches Rheuma-Forschungszentrum, A Leibniz Institute, Berlin, Germany, [5]Humanitas Clinical and Research Center, Milan

Aim of study. Characterization of pentraxin3 (PTX3)-specific naïve and memory B cells in peripheral blood of systemic lupus erythematosus (SLE) patients without or with lupus nephritis (LN) and healthy donors (HD).

Rationale for aim comes from the role of PTX3 in modulation of complement-mediated Inflammation. PTX3 is known to be overexpressed in kidneys and increased in urine of LN patients.

Patients and Methods. Twenty-five SLE patients without LN, 8 biopsy-proven LN and 20 age- and sex-matched HD were analyzed. Active LN was defined as an increase in proteinuria equal or higher than 0.5 g/day since last visit and/or active urinary sediment, plus positive anti-dsDNA antibodies. Blood was withdrawn before initiation of any induction therapy for LN. Peripheral B cells were analyzed for their direct PTX3 binding by using flow cytometry. Tetanus (TT) specific staining was performed simultaneously as control. Non parametric statistical tests were applied.

Results. Initially, a flow cytometry based assay to identify PTX3-specific B cells was developed by demonstrating the binding of PTX3-Cy5 and PTX3-PE. Antigen specificity of B cells for PTX3 was ensured by blocking using unlabeled PTX3. We could identify circulating PTX3+ specific B-cells in HD and patients. Notably, in peripheral blood of patients with LN, significantly lower frequencies of PTX3+ specific B cells in both naïve and memory compartment were found compared to SLE and HD (memory: SLE vs. LN p=0.023, HD vs. LN p=0.016; naïve: SLE vs. LN p=0.026, HD vs. LN p=0.024). In our control staining, we found comparable TT+ specific B-cell frequencies between SLE and LN.

Conclusions. Decreased PTX3+ specific B cells in LN within the naïve and memory compartment indicate their negative selection at early stages resulting in diminished regulatory function. This might lead to a lesser amount of protective anti-PTX3 antibodies. These data support the hypothesis, that LN represents a distinct immunological subset in SLE and suggest that PTX3+ B cells could candidate for autoantigen-defined regulatory B cells.

Keywords: *Lupus nephritis, PTX3, Antigen-specific B cells.*

RUOLO DELL'OSTEOPONTINA COME BIOMARCATORE DI IMPEGNO RENALE NEI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P211

C. Garufi, F.R. Spinelli, S. Truglia, V.A. Pacucci, F. Ceccarelli, F. Miranda, C. Perricone, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Sapienza, Università di Roma

La biopsia renale è ancora oggi il gold standard per la diagnosi della nefrite lupica (NL), una delle più gravi manifestazioni del Lupus Eritematoso Sistemico (LES). I biomarcatori convenzionali quali i livelli delle frazioni C3 e C4 del complemento, la positività degli anticorpi anti-dsDNA, la proteinuria, la creatininemia ed il sedimento urinario non hanno capacità diagnostica e prognostica; pertanto, sono necessari nuovi biomarcatori capaci di predire lo sviluppo di NL e monitorare l'attività della malattia. L'osteopontina (OPN) è una molecola proinfiammatoria rilevabile nel siero e nel tessuto renale. Scopo dello studio è stato quello di valutare i livelli sierici e urinari di OPN in pazienti affetti da LES con e senza impegno renale.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da LES secondo i criteri classificativi ACR del 1997. L'OPN è stata misurata nel siero e nelle urine di pazienti e controlli mediante kit ELISA commerciale.

Risultati. Sono stati arruolati 56 pazienti affetti da LES, dei quali 14 con NL attiva (età media ±DS 34.58±12.04 anni, durata malattia media ±DS 157.75±109.19 mesi, SLEDAI medio ±DS 10.33 ± 5.85), 20 con NL in remissione (età media ±DS 38.63±11.45 anni, durata malattia media ±DS 140.58±98.21 mesi, SLEDAI medio ±DS 1.84±2.98) e 22 senza coinvolgimento renale (età media ±DS 42.82±11.21 anni, durata malattia media ± DS 125.90±123.68 mesi, SLEDAI medio±DS 0.91±2.28); come controllo sono stati studiati 20 soggetti sani comparabili per età e sesso.

I livelli di OPN erano significativamente più alti nelle urine rispetto al siero sia nei pazienti che nei controlli (p<0,001), senza differenze significative tra i gruppi. I livelli sierici di OPN erano significativamente più elevati nei pazienti con NL rispetto a quelli senza coinvolgimento renale ed ai controlli (p<0,0001 e 0,0032 rispettivamente), tuttavia non si evidenziavano differenze significative tra pazienti con NL in fase attiva e quelli con nefrite in remissione (Fig. 1). Inoltre, una percentuale maggiore di pazienti con NL rispetto a LES senza impegno renale e controlli, mostrava livelli sierici patologici di OPN - al di sopra del 97° percentile. È emersa infine una correlazione diretta tra ipocomplementemia e OPN sierica nei pazienti con NL (p=0,014; R=0,438).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che l'OPN sierico potrebbe essere considerato un marcatore di impegno renale pur non rappresentando un marcatore di attività della nefrite, in quanto non in grado di distinguere i pazienti con NL in fase attiva rispetto ai pazienti con nefrite in remissione.

Keywords: *Nefrite lupica, Osteopontina, Biomarcatori.*

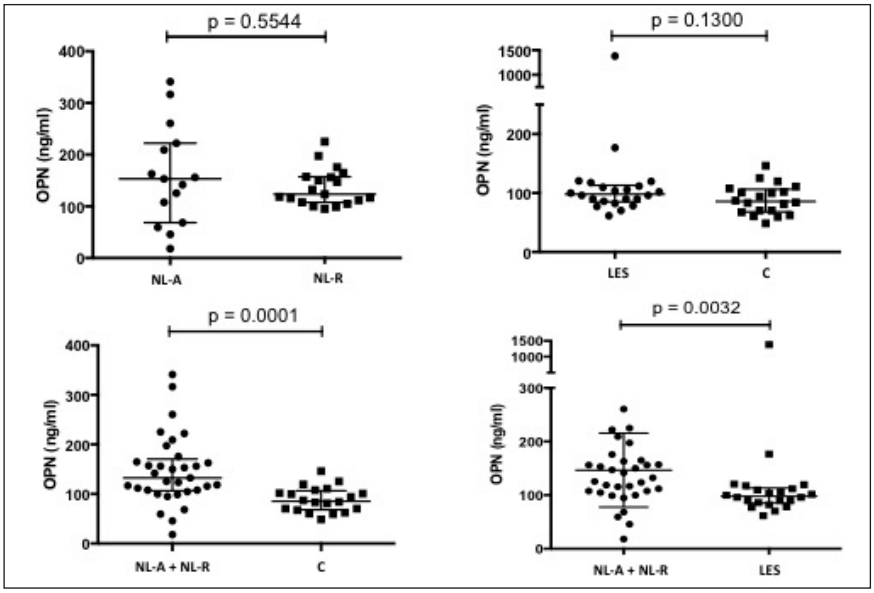


Figura 1 - Livelli sierici di OPN in pazienti e controlli.
NL-A: nefrite lupica attiva; NL-R: nefrite lupica in remissione; LES: pazienti LES senza impegno renale; C: controlli sani.

INTERMEDIATE C9ORF72 ALLELES IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND RHEUMATOID ARTHRITIS

P212

M. Fredi[1], I. Cavazzana[2], G. Biasiotto[3], M. Filosto[4], A. Padovani[5], E. Monti[6], A. Tincani[1], I. Zanella[3], F. Franceschini[1]

[1]Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Spedali Civili e Università Studi, Brescia; [2]Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; [3]Dipartimento Medicina Molecolare e Traslazionale, Laboratorio di Biochimica Clinica, Spedali Civili e Università Studi, Brescia; [4]Neurologia, Spedali Civili, Brescia; [5]Neurologia, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Spedali Civili e Università Studi, Brescia; [6]Dipartimento Medicina Molecolare e Traslazionale, Università Studi, Brescia

Objectives. The most frequent genetic cause of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a large hexanucleotide expansion (>30, mostly hundred/thousand repeats) within a non-coding region of the C9orf72 gene (1).

The cut-off has not yet been defined, but most healthy individuals have 2-20 repeats on both alleles. The pathogenic mechanism of the dominant mutation is most probably toxic gain of functions. Nonetheless, C9orf72 reduced expression has been observed in post-mortem brains of ALS patients (2). Interestingly, while C9orf72 haploinsufficiency alone seems insufficient to cause neurodegeneration, decreased transcriptional activity with increasing numbers (7-24) of repeats has been demonstrated in vitro (3) and knockout mice exhibits immune dysregulations, developing features of autoimmunity, reminiscent of systemic lupus erythematosus (SLE), suggesting a protective role for the C9orf72 protein against autoimmune diseases (4). Recently, increased prevalence of autoimmune diseases, namely chronic arthritis, has

Table I - Main characteristics of SLE, RA and ALS patients.

	SLE N=69 (%)	RA N=77 (%)	SLE +RA N=146 (%)	ALS N=58 (%)
Average number of repeats ±SD	5.05±3.57	4.72±3.52	4.9±3.54	4.80±3.0
Median number of repeats	5.00	4.00	5	5.00
Range	2-19	2-24	2-24	2-19
Patients with ≥ 9 and ≤30 repeats	16 (23.2)*	13 (15.6)	29 (19.9)	5 (8.6)
Alleles with ≥ 9 and ≤30 repeats	19 (13.8)**	13 (7.8)	32 (11)	5 (4.3)
Patients with homozygous wildtype rs3849942***	1/16 (6.2%)	0/13	1/29 (3.4)	0/5
Patients with heterozygous rs3849942 ***	13/16 (81.2)	12/13 (92.3)	25/29 (86.2)	4/5(80)
Patients with homozygous mutated rs3849942***	2/16 (12.5)	1/13 (7.7)	3/29 (10.3)	1/5(20)
Patients with duplication	2/69 (2.9)	0/77	2/146 (1.3)	0/58

* SLE vs ALS group p=0.050, OR 3.2 CI95% 1.001-10.85; ** SLE vs ALS p=0.019, OR 3.54 CI95% 1.19-11.26; *** calculated on patients with intermediate expansions

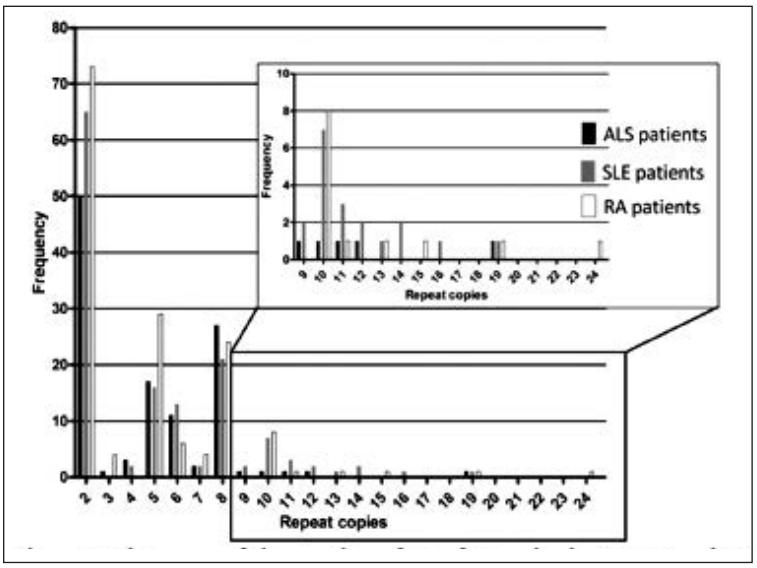


Figure 1 - Histogram of the number of C9orf72 copies in SLE, RA and ALS.
SLE: Systemic Lupus Erythematosus (dark grey); RA: Rheumatoid Arthritis (white); als: Amyotrophic Lateral Sclerosis (blak).

been observed in C9orf72 expansion-positive FTLD patients (5). Since intermediate-length expansions result in decreased C9orf72 transcription, we explored the hypothesis that intermediate C9orf72 alleles might be a genetic risk for autoimmune conditions.

Methods. In this pilot study, we included 69 SLE and 77 rheumatoid arthritis (RA) patients. As control, we included 58 expansion-negative ALS patients. Expansion was analyzed by repeat-primed-PCR. A cut-off of >=9 and <=30 hexanucleotide units was chosen to define intermediate expansions.

Results. In SLE cohort, both the number of patients with intermediate expansions and the overall number of intermediate alleles was significantly higher than in controls (23.2% vs 8.6%, p=0.050, OR 3.2, 95%CI 1.001-10.85; 13.8% vs 4.3%, p=0.019, OR 3.54, 95%CI 1.19-11.26 respectively), while discernible non-significant differences were found for RA cohort. Three SLE had intermediate expansions on both alleles, two of them harboring the same sequence variation within the downstream region. No appreciable clinical features associated with the intermediate expansion were identified, even in the three patients with two intermediate alleles.

As expected, the analysis of rs3849942 SNP for intermediate allele carriers showed the presence of at least one risk haplotype allele in all ALS and RA and all but one SLE patients (Tab. I).

Conclusions. Although our study has the limitation of sample size, this is the first report on C9orf72 intermediate alleles in subjects with autoimmune diseases and suggest that C9orf72 intermediate alleles may be associated with systemic autoimmune disease, like SLE, confirming the possible role of C9orf72 in autoimmune system regulation. Larger studies in different autoimmune conditions are warranted to clarify the role of C9orf72 in autoimmune diseases in humans.

References

1. DeJesus-Hernandez M, et al. Neuron. 2011;72: 245-56.
2. Rohrer JD, et al. Lancet Neurol. 2015; 142: 91-301
3. Gijselinck I, et al. Mol Psychiatry. 2016; 21: 1112-24.
4. Atanasio A, et al. Sci Rep. 2016; 6: 23204.
5. Miller ZA, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2016; 3: e301.

Keywords: *Genetica, Lupus eritematoso, Autoimmunità.*

LUPUS LOW DISEASE ACTIVITY STATE CAN REPRESENT A VALID ALTERNATIVE TO CLINICAL REMISSION AS TREATMENT TARGET IN THE FIRST 18 MONTHS OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS MANAGEMENT

P213

A. Floris, M. Piga, E. Chessa, M. Congia, A. Mathieu, A. Cauli
Cattedra e S.C. di Reumatologia, Università e A.O.U. di Cagliari, Monserrato

Objectives. In the view of applying a treat to target (T2T) strategy in the management of systemic lupus erythematosus (SLE), the definition of lupus low disease activity state (LLDAS) (1) and clinical remission (CR) (2) were recently proposed. The present study aimed to compare attainability and outcomes of LLDAS and CR as treatment targets in the early stages of SLE management.
Methods. LLDAS and CR prevalence were analysed at 6 (T1) and 18 (T2) months after treatment initiation (T0) in a monocentric cohort of 107 prospectively followed Caucasian SLE patients (median disease duration 9.7 months). The criteria for LLDAS and CR definition are reported in the table. Multivariate models were built to identify factors associated with failure to achieve LLDAS and CR, as well as to investigate relationship between the latter and early damage accrual (defined as SLICC/Damage Index >0 at T2).
Results. LLDAS was achieved significantly more frequently than CR both at T1 [47 (43.9%) vs. 25 (23.4%); p<0.001] and T2 [48 (44.9%) vs. 35 (32.7%); p<0.001]. Out of patients achieving LLDAS, 25 (53.2%) and 35 (66.7%) concomitantly fulfilled the criteria for CR at T1 and T2, respectively. A prednisolone (PDN) dose exceeding the minimal acceptable range set in the respective definitions was the most frequent reason for failure to achieve both LLDAS and CR (in 83.0% of no-LLDAS patients at T1 and 95.1% of no-CR at T1). Renal involvement at baseline 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) and CR at T2 (OR 9.46, 95%CI 1.13-78.8; p=0.038). High PDN dosage was significantly associated with no-CR achievement both at T1 (OR 6.23, 95%CI 2.2-18.3; p=001) and T2 (OR 1.11, 95%CI 1.02-1.20; p=0.02). Early damage was recorded in 23 (21.5%) patients. On univariate analysis, early damage was associated both to no-LLDAS (31.7% vs. 8.5%; p=0.008) and no-CR (26.8% vs. 4%; p=0.031) at T1. Alternatively including no-LLDAS and no-CR in two multivariate models, early damage was significantly associated both to no-LLDAS (OR 4.82, 95%CI 1.44-16.09; p=0.011) and no-CR (9.04, 95%CI 1.10-74.3; p=0.041), as well as to older diagnosis age (OR 1.05 95%CI 1.01-1.10.; p=0.015).
Conclusion. During the early stages of SLE, LLDAS is more attainable than CR and the overlap ratio between these two conditions is definitely less frequent than reported in long-standing disease cohorts (53.2-66.7% vs 83.9-96.5% [2]). Both LLDAS and CR are negatively associated to early damage accrual. Although remission should be the primary treatment target in SLE, LLDAS can represent a valid alternative in the first stages of disease management.

References

1. Franklyn K, et al. Ann Rheum Dis. 2016; 75: 1615-21.
2. Zen M, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 562-5.

Keywords: *Lupus low disease activity, LLDAS, Clinical remission.*

Table I - Definition of Lupus low disease activity state (LLDAS)1 and Clinical remission (CR)[2].

Lupus low disease activity state (LLDAS)	Clinical remission (CR)
Criteria:	**Criteria:**
• SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) ≤4, with no activity in major organ and no hemolytic anemia or gastrointestinal active involvement;	• Clinical SLEDAI-2K = 0 (SLEDAI 2k excluding "complement consumption" and increased anti-dsDNA= 0");
• No new lupus disease activity compared with the previous assessment;	• Current prednisone (or equivalent) ≤5 mg/day
• SELENA-SLEDAI physician global assessment (PGA) ≤1;	• Stable immunosuppressive and/or antimalarial therapy
• Current prednisolone (or equivalent) dose ≤7.5 mg daily;	
• Well tolerated standard maintenance doses of immunosuppressive drugs and approved biological agents	

LA REMISSIONE PROLUNGATA È ASSOCIATA A UN RIDOTTO RISCHIO DI MALATTIA CARDIOVASCOLARE IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P214

S. Fasano[1], D.P.E. Margiotta[2], L Pierro[1], L. Navarini[2], A. Riccardi[1], A. Afeltra[2]

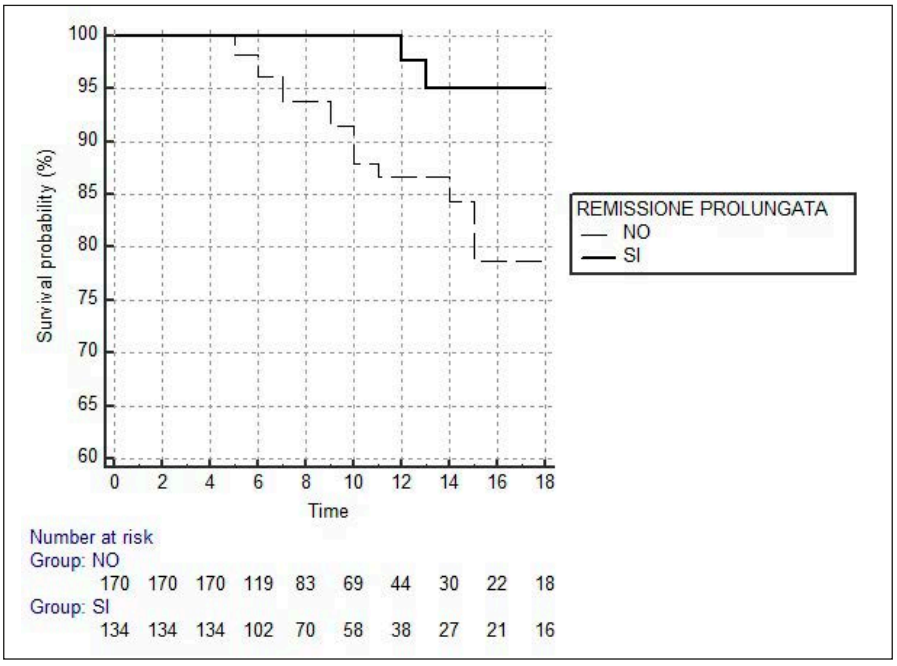
[1]U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; [2]Dipartimento di Medicina Clinica e Reumatologia, Campus Bio-medico, Università di Roma

Scopo del lavoro. La remissione prolungata, definita come assenza di attività di malattia valutata con lo SLEDAI-2K per un periodo consecutivo di almeno 5 anni, è stata riportata essere associata ad un minor accumulo di danno nel tempo in pazienti affetti da Lupus Eritematoso sistemico (LES) (1).
Poiché si ritiene che l'attività di malattia abbia un ruolo nell'incidenza delle malattie cardiovascolari (CVD), abbiamo studiato la relazione tra la remissione prolungata e l'insorgenza di un successivo evento CV nei pazienti con LES.
Materiali e Metodi. Dei 488 pazienti visti consecutivamente in due centri italiani dall'1 novembre 2000 al 31 dicembre 2016, i 304 pazienti, che erano stati seguiti per almeno cinque anni, che non avevano avuto alcun evento CV al momento dell'ammissione ed erano stati visitati con cadenza semestrale durante il follow-up, sono stati considerati per il presente studio. È stato effettuato un confronto tra l'incidenza di un primo evento CV registrata in pazienti con remissione prolungata e quella di coloro che non l'avevano raggiunta. Inoltre, i pazienti con remissione prolungata sono stati suddivisi in 3 gruppi: remissione completa, remissione clinica in assenza di corticosteroidi, remissione clinica con corticosteroidi. Le curve di Kaplan-Meier sono state usate per analizzare le differenze nella sopravvivenza libera da eventi tra i gruppi. La regressione di Cox è stata utilizzata per individuare le caratteristiche associate allo sviluppo di un primo evento CV.
Risultati. Durante una mediana di 9 anni di follow-up, si sono verificati 29 eventi CV (9,5%). Dei 304 pazienti, 134 (40,7%) avevano raggiunto la remissione prolungata. L'analisi di Kaplan-Meier ha rivelato una sopravvivenza libera da evento CV superiore in questi pazienti rispetto a quelli con una remissione più breve e quelli che non avevano mai raggiunto una remissione (test log rank χ=14,06; p=0,0002; (Figura). Inoltre, l'*outcome* CV non differiva tra i pazienti con remissione prolungata, indipendentemente dal tipo di remissione raggiunto (p>0.05). All'analisi multivariata, la terapia con idrossiclorochina e la remissione prolungata risultavano essere protettive (HR 0,20, IC 95% 0,08-0,46, HR 0,18, IC 95% 0,04-0,79) mentre l'ipertensione arteriosa e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi aumentavano il rischio di un primo evento CV (HR 2,52; IC 95% 1,11-5,73, HR 2,44; IC 95% 1,07-5,56).
Conclusioni. La remissione prolungata, indipendentemente dal sottotipo, è associata ad un migliore *outcome* CV e dovrebbe essere considerata come uno degli obiettivi da raggiungere nella gestione del rischio CV del paziente con lupus.

Bibliografia

1. Zen M, Iaccarino L, Gatto M, Bettio S, Nalotto L, Ghirardello A, et al. Prolonged remission in Caucasian patients with SLE: prevalence and outcomes. Ann Rheum Dis. 2015; 74: 2117-22.

Keywords: *Remissione, Malattia cardiovascolare, Lupus eritematoso sistemico.*



LES SEVERO REFRATTARIO: QUALE RUOLO PER IL RITUXIMAB? ANALISI REAL-LIFE DEL FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA

P216

E. Elefante, V. Signorini, C. Stagnaro, A. Parma, R. Vagelli, L. Carli, C. Tani, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Università di Pisa

Scopo del lavoro. Descrivere indicazioni, efficacia e *outcome* a lungo termine della terapia con Rituximab (RTX) in una popolazione monocentrica di pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) severo e/o refrattario.
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva di una coorte di pazienti con LES (criteri ACR 1997) severo e/o refrattario trattati con almeno un ciclo di RTX dal 2005. Dati analizzati: demografici, indici di attività di malattia (SELENA-SLEDAI) e danno d'organo (SLICC/DI), Physician Global Assessment (PGA), risposta renale (completa o parziale). Inoltre sono stati registrati: flare di malattia, ritrattamenti con RTX ed eventi avversi a breve (<6 mesi) e lungo termine (>6 mesi).
Risultati. Dell'intera casistica di 310 pazienti con LES, ne sono stati inclusi 34; F/M: 29/5, età media 35 anni (27-47), durata mediana di malattia 11 anni (5-16); sindrome overlap in 14 casi (3 SjS, 8 sAPL, 3 AR). Il numero mediano di precedenti terapie immunosoppressive è risultato 3 (2-4). Indicazioni al RTX: 16/34 (47%) impegno renale, 18/34 (53%) impegno extra-renale (articolare, ematologico e/o cutaneo). Al baseline il 58,8% dei pazienti presentava danno da malattia (SLICC/DI mediano =2).
A 6 mesi dalla prima infusione con RTX si è osservato un significativo miglioramento dello SLEDAI medio (9.8±1.1 vs 4.5±1, p<0.001) e una riduzione della dose giornaliera di steroidi necessaria (19.3±3.2 vs 10.5±3, p=0.05).
24/34 (70.6%) pazienti hanno beneficiato della terapia con una risposta clinica significativa (secondo PGA), completa nel 50% dei casi. Tra i pazienti con impegno renale, 9/16 (56.2%) hanno ottenuto una risposta completa e 3/16 (18.7%) una risposta parziale.
In 10/34 (29.4%) pazienti è stata mantenuta la remissione con cicli ripetuti di RTX (numero cicli medio= 2.6) somministrati con un intervallo mediano di 6 mesi (min 6 - max 10) e con schema di 1 g o 1+1 g bisettimanale. Abbiamo riscontrato 19 flare di malattia dopo un tempo mediano di 9 mesi (IQR) dal RTX, di cui 15 sottoposti ad un nuovo ciclo terapeutico risultato efficace nell'80% dei casi.
4/34 pazienti hanno presentato reazioni infusionali (3 casi, di cui 2 al primo ciclo) o allergiche al farmaco (1 caso al secondo ciclo). Abbiamo registrato eventi infettivi in 4/34 pazienti; causa di sospensione della terapia in 2 casi. 3/34 pazienti hanno sviluppato ipogammaglobulinemia severa meritevole di terapia con immunoglobuline.
Durante l'intero follow-up post-RTX, della durata mediana di 40.25 mesi (24-75), non sono state osservate complicanze infettive severe.
Conclusioni. Nella nostra esperienza la terapia B-depletiva (mono o policiclica) è risultata efficace, relativamente sicura e ben tollerata nei pazienti con LES ad impegno severo e/o refrattario alle terapie convenzionali.

Keywords: *LES, Rituximab, Malattia severa refrattaria.*

TRADUZIONE, ADATTAMENTO CULTURALE E VALIDAZIONE DELLA VERSIONE ITALIANA DELL'INDICE DI DANNO BILD (BILDIT) IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON LES

P217

V. Signorini[1], A. Santoni[1], C. Tani[1], V. Lorenzoni[2], C. Stagnaro[1], E. Elefante[1], R. Vagelli[1], L. Carli[1], G. Turchetti[2], M. Mosca[1]
Università di Pisa; [2]Istituto di Management, Scuola Superiore Sant'Anna, Pisa

Scopi dello studio. I Patient-reported outcomes (PRO), utilizzando strumenti di self-assessment della patologia da parte del paziente, forniscono informazioni complementari alla valutazione medica e hanno assunto un ruolo centrale tra le misure di esito. Tra questi, il Brief Index of Lupus Damage è uno strumento sviluppato e validato in lingua inglese per la valutazione del danno d'organo in pazienti con LES (1).
Lo scopo dello studio è la traduzione, adattamento culturale e validazione di BILDit in una corte di pazienti con LES.
Metodi. Traduzione ed adattamento culturale hanno seguito la metodologia raccomandata in letteratura (2). La versione finale di BILDit è stata pre-testata in un gruppo di 30 pazienti per valutarne la accettabilità, la comprensione e la fattibilità nella routine clinica (studio pilota). La validità esterna è stata testata in un campione di pazienti consecutivi afferenti alla nostra U.O. confrontando i risultati del BILDit con lo SLICC/DI compilato dal medico. Sono state valutate correlazioni con altri PRO (FACIT, SF-36). In un sottogruppo di 30 pazienti il questionario è stato somministrato due volte a distanza di due settimane per valutarne la affidabilità.
Risultati. Sono stati arruolati 166 pazienti (93.4% femmine, 97% Caucasici, età media 45.4 anni ±13, durata di malattia 14.3±10 anni). L'attività di malattia all'arruolamento è risultata globalmente bassa (SLEDAI mediano =2, IQR 0-4), 27.3% presentavano SLEDAI>4.
In base allo SCLICC/DI, almeno un danno d'organo era presente in 111 pazienti (56.35%; mediana: 2; IQR:1-4). Nello studio pilota, l'80% dei pazienti ha risposto a tutte le domande, il 93% ha dichiarato di non aver incontrato difficoltà; il tempo medio per la compilazione è risultato 5 minuti (3-5).
Il punteggio BILDit ha dimostrato una significativa correlazione con l'indice SLICC/DI (rho=0.69; $p<0.001$); andando a confrontare i singoli items dei due indici, abbiamo registrato una significativa concordanza ad eccezione di "retinoopatia" e di "eventi cerebrovascolari" che sono risultati sottostimati dai pazienti.
I punteggi del BILDit hanno dimostrato una relazione lineare positiva con l'età ($p<0.01$) e con la durata di malattia ($p<0.01$).
Nell'analisi multivariata, è risultata una correlazione significativa inversa tra il punteggio BILDit e lo score FACIT ($p<0.01$) e con sia le componenti fisiche che mentali di SF-36.
Conclusioni. BILDit ha dimostrato di essere ben accettato da pazienti, comprensibile, fattibile ed affidabile nella routine clinica; lo strumento ha anche dimostrato una buona correlazione con parametri clinici e misure della qualità di vita. BILDit può essere considerato un utile strumento di screening per la valutazione del danno d'organo come percepito dal punto di vista del paziente prima della visita ambulatoriale.

Bibliografia

1. Yazdany J, et al. Arthritis Care Res. 2011.
2. Guillemin F, et al. J Clin Epidemiol. 1993.

Keywords: *BILD, Danno d'organo, Patient reported outcome.*

FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE TRADIZIONALI, PROFILO AUTOANTICORPALE ED EVENTI CARDIOVASCOLARI IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P218

A. Paglionico, V. Varriano, L. Petricca, M.R. Gigante, G. Tanti, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Valutare l'impatto prognostico sulle manifestazioni cardiovascolari dei fattori di rischio classici, del profilo autoanticorpale in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).
Materiali e Metodi. Sono stati considerati 284 pazienti affetti da LES (età media 42.9±17.8 anni, durata di malattia 12.4±11.0 anni, 25 (9%) maschi e 259 (91%) femmine), di cui sono stati raccolti e analizzati fattori di rischio cardiovascolare tradizionali (fumo, ipertensione arteriosa e dislipidemia) e profilo autoanticorpale (positività di ANA, anti SSa/Ro, anti SSb/La, Fattore Reumatoide (FR) IgA e IgM, consumo del complemento, IgM e IgG anticardiolipina (ACLA), IgM e IgG antibeta2glicoproteina 1 (antiβ2GP1), lupus anticoagulant (LAC)). Come manifestazioni cardiovascolari (CV) stati presi in considerazione gli eventi ischemici cardiaci acuti, la cardiopatia ischemica cronica e gli eventi cerebrovascolari.
Risultati. Nella nostra coorte di pazienti il 10.6% (28/284) ha presentato eventi CV con una percentuale significativamente maggiore nel sesso maschile (25% maschi vs 8.1% femmine; p=0.006). Non si è osservata una correlazione significativa tra età, durata di malattia ed eventi CV.
Analizzando la distribuzione dei fattori di rischio tradizionali nei due sessi è emersa una percentuale significativamente maggiore di ipertensione arteriosa nelle femmine e di dislipidemia negli uomini.
Come atteso, è stata osservata una correlazione significativa tra eventi CV con la dislipidemia (p=0.02) ed una forte correlazione con l'ipertensione arteriosa (p<0.0001).
È stata rilevata un'associazione significativa tra positività per antiβ2GP1 e dislipidemia (p=0.04), tra positivita per LAC ed ipertensione arteriosa (p=0.005) e tra pazienti con singola positività per antifosfolipidi (aPL) ed ipertensione arteriosa (p=0.002) e dislipidemia (p=0.035). Non è stata osservata una associazione tra gli eventi CV e la positività di ANA, anti SSa/Ro, anti SSB/la, FR IgA e IgM e consumo del complemento né con le manifestazioni d'organo maggiori e minori di malattia, compreso il fenomeno di Raynaud.
È stata osservata una percentuale maggiore di eventi CV nei pazienti antiβ2GP1+ (p<0.0001), così come nei pazienti ACLA+ (p<0.0001) e LAC+ (p<0.0001). Inoltre è stata riscontrata una tendenza all'aumento degli eventi CV al crescere del numero di positività per APL, anche se non significativa.
Anche considerando soltanto gli eventi cardiaci, è stata confermata una correlazione significativa tra pazienti antiβ2GP1+ (p=0.013), ACLA+ (p=0.003) e LAC+ (p=0.005) con una maggiore percentuale di eventi nei pazienti con duplice positività per APL (p=0.001).
Infine dall'analisi multivariata sono emersi come fattori indipendenti di rischio CV il sesso maschile e la positività degli aPL.
Conclusioni. La positività degli aPL incrementa l'occorrenza di eventi CV in maniera indipendente dai fattori di rischio tradizionali. Tale dato risulta confermato anche considerando esclusivamente gli eventi cardiaci.

Keywords: *Rischio cardiovascolare, Antifosfolipidi, Lupus eritematoso sistemico.*

B CELLULE NELLA NEFRITE LUPICA: CORRELAZIONE CON ESORDIO DELLA MALATTIA E PROGNOSI

P219

V. Varriano[1], L. Petricca[1], C. Di Mario[1], G. Vischini[2], S. Costanti[2], M.R. Gigante[1], A. Paglionico[1], G. Tanti[1], B. Tolusso[1], G. Ferraccioli[1], E. Gremese[1]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]UOC di Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo. La relazione tra la distribuzione delle sottopopolazioni B cellulari ed i parametri clinici, laboratoristici, la risposta terapeutica e la prognosi della nefrite lupica (NL) resta ancora indefinita. Lo scopo di questo studio è valutare il ruolo delle sottopopolazioni B cellulari come biomarcatori nei pazienti con NL attiva rispetto ai controlli, nei pazienti con nefrite all'esordio rispetto ai pazienti in fase di riacutizzazione renale, ed infine nei pazienti nefritici in relazione ai parametri clinici e laboratoristici al baseline e durante il corso della malattia.

Metodi. 50 pazienti con diagnosi di NL sono stati valutati ogni 3 mesi. Sono stati raccolti dati laboratoristici, clinici, immunologici ed indici di attività di malattia a 6 (T6), 12 (T12), 24 (T24), 36 (T36) mesi ed all'ultimo follow-up (FU). All'ultimo follow-up sono stati valutati numero di riacutizzazioni renali, tempo di raggiungimento della remissione e proteinuria persistente. Le sottopopolazioni B cellulari sono state ottenute attraverso analisi citofluorimetrica e classificate utilizzando la classificazione C27/IgD. La caratterizzazione delle sottopopolazioni B cellulari è stata effettuata su 50 pazienti affetti da NL e 37 controlli sani.

Risultati. I pazienti affetti da NL presentavano una percentuale minore di cellule CD19+ rispetto ai controlli (9.2% vs 10.6%; p=0.01), una minore percentuale di cellule di memoria unswitched CD27+IgD+ (10.7% vs 15.3%; p<0.001) mentre i pazienti avevano una maggiore percentuale di plasmablasti e cellule di memoria doppio negative CD27-IgD- (rispettivamente 5.9% vs 1%; p<0.001 and 10.9% vs 4.1%; p=0.001). Non sono state riscontrate differenze significative delle popolazioni B cellulari di pazienti con NL di esordio recente rispetto ai pazienti con NL di lunga durata così come tra pazienti all'esordio rispetto a pazienti in fase di riacutizzazione renale. Abbiamo riscontrato una correlazione tra elevata attività di malattia (misurata con lo SLEDAI 2K) ed una minore percentuale di cellule B di memoria IgD-CD27+ (p=0.02). Una maggiore percentuale di cellule B doppio negative CD27-IgD- tendeva ad essere correlata con una più elevata attività di malattia. La persistenza di proteinuria all'ultimo follow-up correlava con una minore percentuale di plasmablasti al baseline (p=0.015).

Conclusioni. L'alterazione delle sottopopolazioni B cellulari è un evento precoce nella NL senza differenze riguardo al periodo di esordio del coinvolgimento renale (esordio nefritico o durante il corso della malattia). L'associazione tra la presenza di proteinuria persistente ed una minore percentuale di plasmablasti al baseline potrebbe rappresentare un fattore prognostico negativo considerando la nota correlazione tra la proteinuria persistente ed una peggiore prognosi renale, ed essere dovuto all'homing dei plasmablasti nel tessuto renale, configurando una nicchia più resistente alla terapia.

Keywords: *B cellule, Nefrite, Biomarcatori.*

IMPATTO DELL'OBESITÀ ED IMPORTANZA DEL CALO PONDERALE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P220

M.R. Gigante[1], L. Petricca[1], B. Acquilanti[2], M.R. Magurano[3], C. Di Mario[1], S. Alivernini[1], A. Paglionico[1], V. Varriano[1], G. Tanti[1], M. Nuzzolo[1], B. Tolusso[1], G. Ferraccioli[1], E. Gremese[1]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; [2]Servizio di Dietologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma; [3]Servizio di Psicologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Roma

Scopo del lavoro. L'obesità rappresenta un importante fattore di rischio in corso di malattie infiammatorie croniche. Pochi dati sono disponibili sul ruolo dell'obesità in corso di LES. Scopo dello studio è stato valutare la distribuzione delle classi di Body Mass Index (BMI), le caratteristiche in termini di attività di malattia e di indici di infiammazione dei sottogruppi di pazienti e l'impatto del calo ponderale nei pazienti affetti da LES in un percorso di rieducazione alimentare multidisciplinare.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 277 pazienti con diagnosi LES (criteri ACR del 1997 e confermata dai criteri SLICC 2012) e sono state rilevate caratteristiche clinico-demografiche, BMI, indici clinimetrici e di laboratorio alla prima osservazione ed all'ultimo follow-up. 29 pazienti con BMI>25 kg/m^2 hanno seguito un regime dietetico controllato (1000-1200 calorie/die) con approccio multidisciplinare, mantenendo la terapia invariata, e sono stati raccolti i dati clinico-demografici e di attività di malattia ogni tre mesi fino al dodicesimo mese.

Risultati. Nella coorte di pazienti con LES (età 42.2±14.4 anni, durata di malattia 8.4±8.0 anni, SLEDAI-2K 6.6±7.6, SLICC 1.9±1.5), 176 (63.8%) erano normopeso, 66 (23.9%) sovrappeso, 19 (6.9%) obesi e 15 (5.4%) grandi obesi (BMI>35). I normopeso erano mediamente più giovani rispetto al sovrappeso ed obesi (38.0±16.0 anni vs 48.0±13.4 vs 45.0±15.1, p<0.001), non differivano per durata di malattia e per attività di malattia. Inoltre, i pazienti sovrappeso ed obesi erano prevalentemente maschi rispetto ai normopeso (20%vs4.5%, p<0.001) e in maggior percentuale LAC positivi (39.4% in obesi, 41.1% sovrappeso, 23.1% normopeso; p=0.02). Un maggior numero di pazienti sovrappeso (39.4%) ed obesi (61.8%) erano in terapia con idrossiclorochina rispetto ai pazienti normopeso (28.7%), mentre non è stata riscontrata alcuna correlazione tra BMI e dose di steroide cumulativa durante il periodo di follow-up dei pazienti. Nella coorte di pazienti con LES, gli eventi cardiovascolari sono stati più frequenti nei soggetti obesi (14.7%) sia rispetto ai soggetti sovrappeso (7.6%) che rispetto ai soggetti normopeso (2.9%; ANOVA test: p=0.01).

Ventinove pazienti con LES sovrappeso e obesi (BMI:33.5±5.1 kg/m^2, età: 47.7±12.3 anni; durata di malattia: 11.9±9.0 anni; SLEDAI-2K: 10.5±5.7, SLICC: 1.3±1.1) sono stati sottoposti a regime dietetico controllato. Al 6° e 12° mese di FU si osservava una significativa riduzione del BMI [6.6±5.7% al sesto (p=0.001) e 7.0±7.2 al 12° (p=0.002)] così come una riduzione dell'attività di malattia [SLEDAI al T6: 4.5±4.0 (p=0.001); T12: 0.7±0.9 (p<0.001)]. La riduzione del peso era più significativa nei pazienti con una durata maggiore di malattia (p=0.03).

Conclusione. Lo stato di sovrappeso ed obesità rappresenta nei pazienti affetti da LES un importante fattore di rischio cardiovascolare ed è uno dei pochi fattori modificabili per ottenere migliori *outcomes* clinici, ridurre gli eventi cardiovascolari ed abbattere lo stato di infiammazione cronica sottesa dall'attività del tessuto adiposo.

Keywords: *LES, BMI, obesità.*

STUDIO DEI SUBSETS B E T CELLULARI IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATTATI CON BELIMUMAB

P221

C. Di Mario, L. Petricca, G. Tanti, V. Varriano, A. Paglionico, F.G. Lazzaro, M.R. Gigante, S. Perniola, B. Tolusso, G. Ferraccioli, E. Gremese

Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Il Belimumab, è un anticorpo monoclonale IgG1λ, diretto contro il BLyS, fattore stimolante i linfociti B, anche conosciuto come fattore attivante le cellule B (BAFF). Tale citochina, iperespressa nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES), fornisce segnali di sopravvivenza ai linfociti B, mentre sui linfociti T sembra svolgere un ruolo costimolatorio, permettendo un'adeguata risposta cellulo-mediata. L'inibizione di BLyS si associa ad una riduzione dei subset circolanti di linfociti B e plasmacellule. Scopo del lavoro è stato valutare gli effetti dell'inibizione del legame di BAFF al suo recettore sui subsets B e T cellulari nei pazienti con LES in trattamento con Belimumab.

Materiali e Metodi. Diciassette pazienti con diagnosi di LES formulata secondo i criteri ACR del 1997 e confermata dai criteri SLICC 2012 (15 di sesso femminile, età media 49.5±16.4, durata di malattia 12.5±10.0 anni, SLEDAI-2K 5.8±7.5) sono stati trattati con Belimumab secondo schema terapeutico e valutati fino al dodicesimo mese. Al basale, al sesto e al dodicesimo mese è stata effettuata, mediante citofluorimetria, la fenotipizzazione su sangue periferico delle popolazioni B cellulari usando i marcatori IgD, CD27 e CD38 e sulle cellule mononucleate (PBMCs) la percentuale di cellule T regolatorie definite come CD4+CD25+Foxp3+ e CD4+CD25+CD127-. Inoltre, sulle cellule B circolanti è stata valutata l'espressione, in termini di intensità media di fluorescenza (MFI) del BAFF recettore (BAFF-R).

Risultati. Nei pazienti con LES trattati con Belimumab si osservava una riduzione significativa dell'attività di malattia nel tempo [SLEDAI-2K: 5.8±7.5 al basale vs 3.1±2.9 al T6 (p=0.002) e 1.9±3.2 al T12 (p=0.04)]. Al sesto mese dei 17 pazienti 2(11.8%) hanno sospeso per flare renale, 5 (23.5%) raggiungevano uno SLEDAI-2K <=4, 6 (37.3%) uno SLEDAI-2K >4 e 4(25%) mantenevano uno SLEDAI-2K stabile e <4 rispetto al basale. I pazienti che riducevano nel tempo l'attività di malattia mostravano al basale una maggior percentuale di cellule B di memoria [(IgD-CD27+; p=0.03) e (IgD-CD27-; p=0.04)] nel sangue periferico rispetto ai non responder. Inoltre, al basale, la percentuale di cellule B IgD-CD27- correlava inversamente con la percentuale di cellule Treg (CD4+CD25+CD127-) (R=-0.60; p=0.03). I pazienti non responder presentavano al sesto mese un aumento significativo delle cellule B di memoria (IgD-CD27+; p=0.03) ed una riduzione delle cellule B naïve (IgD+CD27-, p=0.03) rispetto al basale. Infine, l'espressione del BAFF-R sulle cellule B aumentava significativamente durante il trattamento [BAFF-R MFI: 5.6±3.4 al basale, 12.4±8.4 al T6 (p=0.01), 17.2±13.3 al T12(p=0.03)], soprattutto nei responder.

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con LES trattati con Belimumab un'aumentata percentuale di cellule B di memoria circolanti al basale si associa ad una miglior risposta al sesto e al dodicesimo mese. Inoltre, le cellule B circolanti dei pazienti con LES mostrano un'aumentata espressione di BAFF-R dopo terapia, suggerendo un'attività di modulazione piuttosto che una riduzione delle cellule del comparto B cellulare.

Keywords: *Cellule B, BAFF-R, Belimumab.*

L'INFLUENZA DEL GENERE E DELL'ETÀ D'ESORDIO NELLA PRESENTAZIONE DEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P222

G. De Marchi, L. Quartuccio, I. Giovannini, S. Zandonella Callagher, M. Bond, S. De Vita
Clinica di Reumatologia; Azienda Ospedaliero Universitaria, Udine

Introduzione. La medicina di genere sta assumendo un ruolo importante nel definire differenze cliniche e di risposta ai trattamenti e, di conseguenza, nel chiarire meccanismi patogenetici di malattia specifici nei due generi. Le malattie autoimmuni rappresentano un buon modello in questo contesto e in particolare il lupus eritematoso sistemico (LES), patologia per eccellenza del genere femminile, può essere utilizzata per chiarire eventuali differenze cliniche e di laboratorio di genere, quando si esprime nel genere maschile.
Obiettivo. Scopo del presente lavoro è di verificare quanto conta il genere nel determinismo delle differenze nelle manifestazioni cliniche e nelle variabili di laboratorio del LES dell'anziano nella popolazione di LES seguita presso la nostra Clinica.
Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i dati clinici e di laboratorio della nostra casistica di LES, comprensiva di 366 pazienti, con età media alla diagnosi di 41,0+17,6 anni, dei quali 323/366 femmine (88,3%) e 43/366 maschi (11,7%), e 244/366 con esordio <50 anni (66,7%) e 122/366 con esordio >/=50 anni (LES dell'anziano) (33,3%). Sono stati effettuati dei confronti per variabili categoriche mediante test Chi quadrato e stratificazione per due variabili: età d'esordio >/=50 anni (primo strato) e genere (secondo strato).
Risultati. Le variabili nelle quali il genere mostrava un peso statisticamente significativo nel determinare differenze di espressioni cliniche e di laboratorio sono risultate:
- nel LES >/=50 (LES dell'anziano): la presenza della tiroidite autoimmune concomitante (maschi 0%, femmine 31% nel LES >/=50, p=0,002, Pearson's vs maschi 4,8%, femmine 19,7% nel LES <50, p=0,14, Fischer's);
- nel LES <50: la serosite (maschi 42,9%, femmine 15,2% nei LES <50, p=0,004, Fischer's vs maschi 27,3%, femmine 16% nel LES >/=50, p=0,23, Fischer's); la positività del LAC (maschi 71,4%, femmine 30,5% nei LES <50, p<0,0001, Pearson's vs maschi 27,3%, femmine 24% nei LES >/=50, p=0,79, Pearson's); l'utilizzo di una terapia immunosoppressiva cronica di mantenimento (maschi 100%, femmine 78,9% nei LES <50, p=0,02, Fischer's vs maschi 77,3%, femmine 75% nei LES >/=50, p=0,82 Pearson's).

Non c'erano differenze statisticamente significative tra i due gruppi (LES dell'anziano vs altri LES) nel soddisfare i criteri classificativi rivisti ACR 1987.
Conclusione. Il genere incide significativamente nel determinare differenze di espressione clinica nel LES, se valutato in relazione all'età d'esordio di malattia. Nella popolazione >/=50 si osservano minori differenze fra generi nelle variabili considerate e vi è una maggiore omogeneità clinica e biologica nei due sessi. Al contrario, il maschio giovane con LES, e non l'anziano, appare caratterizzato da una maggiore espressione infiammatoria della malattia (serosite), da un maggior rischio cardiovascolare (LAC) e da una maggiore cronicità (terapia immunosoppressiva cronica) rispetto al sesso femminile.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Età, Genere.*

23 novembre 2018

P223 - P237 SESSIONE POSTER 13

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI(2)

Moderatori:
V.L. Ramoni (Pavia)*, M. Sebastiani* (Modena)

APPLICATION OF THE DORIS ALGORITHM FOR THE DEFINITION OF DISEASE REMISSION AND ITS RELATION WITH DAMAGE ACCRUAL OVER A 2-YEAR PERIOD IN A COHORT OF ITALIAN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS CLASSIFIED ACCORDING TO CLINICAL DISEASE PATTERNS

P223

F. Dall'Ara[1], L. Andreoli[1], F. Migliorati[1], G. Armentaro[1], M. Fredi[1], M. Frassi[1], M. Taraborelli[1], F. Franceschini[1], S. Calza[2], A. Tincani[1]
[1]Rheumatology and Clinical Immunology, Dep. of Clinical and Experimental Sciences, Spedali Civili and Univ. of Brescia;
[2]Biostatistics 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 the definition of remission is difficult in SLE. In 2014, an international Task Force named DORIS proposed four definitions of remission. The aim of this study was to evaluate the performance of the DORIS algorithm, to identify the frequency of remission as determined by DORIS for each clinical disease pattern, and to evaluate the impact of remission on damage accrual.
Material and Methods. Monocentric retrospective study. Among all SLE patients followed at the Lupus Clinic between 2014 and 2017, we enrolled patients fulfilling the SLICC 2012 criteria who were visited at least once in 2017 and who had at least 5 biannual medical examinations in the previous 2 years. Definitions of remission according to DORIS and disease patterns are reported in Table I. Damage accrual was measured by the SDI score1.
Results. 101 SLE patients were enrolled for this study (94% female, mean age 45 years). 505 time-points were evaluated: 211 (42%) were defined as "remission" according to DORIS and in particular 181 (85.5%) were "remission on treatment". 17.8% of patients were in remission in all the 5 time-points, vice versa 29.7% of patients never got into remission. 17.8% of patients have been in remission for 24 months, while 21.8% of patients less than 6 months. Mean duration of DORIS remission was 7.96 months. The most frequent disease patterns were RR (41,6%) and CQ (41,6%), while CA pattern was present in 16,8% of patients. DORIS remission was most frequently achieved in CQ pattern (65.2% of visits), less frequently in CA (5.9%). At the end of follow-up 50% of patients had a SDI grater or equal to 1, and cumulative dosage of steroids was significantly associated to damage accrual (p:0.04 OR: 1.04 CI: 1.001-1.088). Moreover patients with at least one time-point in remission according to DORIS had a significantly lower damage accrual (p: 0.01) when compared to patients who never got into remission.
Conclusion. The DORIS algorithm is easy to be employed in clinical practice. In this cohort 30% of patients never achieved remission. Since damage accrual was associated with both cumulative dosage of steroids and unremitted disease, the goal in SLE management should be sustained remission with the lowest dose of steroids.

References

1. Gladman D, Ginzler E, Goldsmith C, Fortin P, Liang M, Urowitz M, et al. The development and initial validation of the Systemic Lupus International Collaborating Clinics/ American College of Rheumatology Damage Index for systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1996; 39: 363-369.

Keywords: *Systemic lupus erythematosus, Disease remission, Doris.*

Table I - Definition of Remission according to DORIS; Definition of disease pattern. PGA: Physician Global Assessment; cSLEDAI: clinical SLEDAI (without anti-ds-DNA and C3/C4 levels).

Definition of Remission	Clinical Items		Treatment		
	cSLEDAI	PGA	Daily dose of prednisone	Antimalarials	Immunosuppressants/ Biologics
Remission "off treatment"	= 0	< 0.5	0	yes	no
Remission "on treatment"	= 0	< 0.5	≤ 5 mg	yes	yes
No Remission	≠0	≥0.5	>5 mg	yes	yes
Definition of disease patterns					
Chronic active (CA)	Persistent disease activity over time with a cSLEDAI ≥1 in each visit for at least one year				
Relapsing-remitting (RR)	Characterised by periods of disease activity with cSLEDAI ≥1 interspersed with periods of disease inactivity with cSLEDAI = 0 in different visits for at least one year				
Clinically quiescent (CQ)	Defined as absence of disease activity with a cSLEDAI = 0 for at least one year				

OUTCOME E TERAPIA NELLE GRAVIDANZE DELLE PAZIENTI CON LES: I RISULTATI DELLA NOSTRA ESPERIENZA TRENTENNALE

P224

F. Crisafulli[1], M.G. Lazzaroni[1], L. Andreoli[2], L. Antolini[3], G. Parma[3], C. Benigno[4], M.C. Gerardi[2], A. Lojacono[5], S. Zatti[5], V. Cappa[6], S. Calza[6], F. Franceschini[2], A. Tincani[2]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinicia, ASST Spedali Civili di Brescia, Università di Brescia e di Pavia, Brescia; [2]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinicia, ASST Spedali Civili e Università di Brescia, Brescia; [3]Università degli Studi di Brescia; [4]U.O. Reumatologia e Immunologia, Ospedale e Università Federico II Napoli; [5]U.O. Ostetricia e Ginecologia, Spedali Civili e Università Di Brescia, [6]U.O. Biostatistica, Biomatematica e Bioinformatica, Spedali Civili e Università di Brescia

Scopo del lavoro. L'outcome delle gravidanze nelle pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è molto migliorato negli ultimi anni. Restano però delle questioni aperte riguardo alcune complicanze che più frequentemente interessano le pazienti con LES. Scopo del presente lavoro è di valutare l'*outcome* ostetrico delle pazienti con LES in considerazione della terapia ricevuta durante la gravidanza.

Meteriali e Metodi. Studio monocentrico e retrospettivo di 98 pazienti con LES per un totale di 134 gravidanze (di cui 3 gemellari) seguite prospetticamente da un team multidisciplinare dal 1987 al 2015. Abbiamo valutato i seguenti 'adverse pregnancy outcome' (APO): aborto precoce, morte endouterina, morte perinatale, parto pretermine precoce e parto pretermine tardivo (Tab. I). Abbiamo inoltre considerato altre complicanze come la pPROM (preterm Premature Rupture of Membranes) e la pre-eclampsia (PE). Abbiamo quindi confrontato la frequenza di questi eventi in gravidanze trattate o meno con le seguenti terapie: idrossiclorochina (HCQ), acido acetilsalicilico 100mg (ASA), immunosoppressori (IS) e corticosteroidi >35 mg/settimana (CS). L'assunzione di CS è stata valutata separatamente nei tre trimestri.

Risultati. Tra le 134 gravidanze, sono stati registrati 10(7.5%) flare e 39 (29%) APO; la pPROM ha complicato 9 (7%) gravidanze e la PE 6 (4.5%) gravidanze (Tab. I).

Tabella I - Definizione degli APO e loro frequenza nelle 134 gravidanze.

	N	%
Nati vivi	120	90
Pre-eclampsia *	6	5
pPROM **	9	9
APO totali	39	29
Aborto precoce (<10^a^settimana)	9	7
Morte endouterina (>10^a^settimana)	5	4
Morte perinatale (<30^a^giorno di vita)	1	1
Totale parti pretermine (<37^a^settimana)	24	18
Parto pretermine precoce (<34^a^settimana)	3	2
Parto pretermine tardivo (34^a^- 36^a^settimana)	21	16

*1 morte endoutenina, 1 morte perinatale, 2 parto pretermine tardivo, 2 parto a termine.
**2 parto pretermine precoce, 7 parto pretermine tardivo.

Tabella II - Frequenza degli APO nelle 134 gravidanze in considerazione dell'esposizione o meno a immunosoppressori durante la gravidanza.

	IS si	IS no	*p*
APO totali	21 (47%)	18 (20%)	0.003
Aborto precoce	7 (16%)	2 (2%)	0.007
Totale parti pretermine	11 (24%)	12 (13%)	0.178

Tabella III - Frequenza del parto pretermine e della pPROM nelle 120 gravidanze esitate nel parto, in considerazione dell'esposizione o meno a corticosteroidi a dosi maggiori di 35 mg/settimana nei tre trimestri.

	1^ TRIMESTRE			*2^ TRIMESTRE*			*3^ TRIMESTRE*		
	CS >35/sett	CS 0 o ≤35/sett	*p*	CS >35/sett	CS 0 o ≤35/sett	*p*	CS >35/sett	CS 0 o ≤35/sett	*p*
Totale parti pretermine	14 (36%)	10 (12%)	0.006	15 (31%)	9 (13%)	0.023	14 (34%)	10 (13%)	0.011
Parto pretermine precoce	2 (5%)	1 (1%)	0.246	3 (6%)	0 (0%)	0.616	3 (7%)	0 (0%)	0.038
Parto pretermine tardivo	12 (31%)	9 (11%)	0.017	12 (25%)	9 (14)	0.128	11 (27%)	10 (13%)	0.092
pPROM	8 (21%)	1 (1%)	0.001	8 (17%)	1 (1%)	0.003	8 (20%)	1 (1%)	0.001

Non sono emerse associazioni statisticamente significative tra le terapie considerate e la PE. L'assunzione di HCQ e ASA non è significativamente associata alla frequenza di APO e di pPROM. Le gravidanze esposte a IS hanno mostrato una frequenza maggiore di APO (p 0.003), in particolare di aborto precoce (p 0.007) (Tab. II).
Tra le gravidanze esposte a CS è stato registrato un maggiore numero di APO (1° trimestre: p 0.015; 2° trimestre: p 0.004; 3° trimestre: p 0.019). Considerando le 120 gravidanze arrivate ad espletare parto, quelle esposte a CS hanno mostrato una frequenza maggiore di parti pretermine totali (1° trimestre: p 0.006; 2° trimestre p 0.023; 3° trimestre: p 0.011); in particolare, le gravidanze esposte a CS nel 1° trimestre hanno presentato una frequenza maggiore di parto pretermine tardivo (p 0.017) mentre quelle esposte nel 3° trimestre di parto pretermine precoce (p 0.038) (Tab. III). Infine, è stata osservata una maggiore frequenza di pPROM nelle gravidanze esposte a CS (1° trimestre: p 0.001; 2° trimestre: p 0.003; 3° trimestre: p 0.001).
Conclusioni. L'esposizione a IS in gravidanza sembra essere associata all'aborto precoce: questo potrebbe riflettere il loro impiego nei pazienti con un fenotipo di malattia più severo, che di per sé è un fattore di rischio per APO. L'esposizione a dosi di corticosteroidi maggiori di 35mg/settimana nel 1° trimestre sembra essere associato al parto pretermine tardivo mentre nel 3° trimestre al parto pretermine precoce: questo potrebbe essere spiegato dall'aumentata frequenza di pPROM in queste gravidanze. Nelle gravidanze di pazienti con LES i corticosteroidi dovrebbero essere utilizzati a basso dosaggio e possibilmente sospesi nel 3° trimestre per limitare il rischio di parto pretermine.

Keywords: *LES, Gravidanza, Terapia.*

CORRELAZIONE TRA IL CARICO EROSIVO ARTICOLARE VALUTATO TRAMITE RX, TC E ULTRASONOGRAFIA E LA QUALITÀ DI VITA PERCEPITA NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO A CONFRONTO CON ARTRITE REUMATOIDE

P225

M. Congia[1], M. Piga[1], A. Balestrieri[2], A. Gabba[1], S. Pinna[1], M.M. Angioni[1], A. Cauli[1], L. Saba[2], A. Mathieu[1]
[1]Università degli Studi ed A.O.U. di Cagliari; [2]Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi ed A.O.U. di Cagliari

Scopo del lavoro. Valutare il carico erosivo dei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) tramite radiografia (Rx) tradizionale, tomografia computerizzata (TC) ed ecografia e la correlazione tra esso e la qualità di vita (QoL) dei pazienti.
Materiali e Metodi. Ventotto pazienti affetti da LES (età 48,3±15,6; durata malattia 14,9±8,4) con manifestazioni articolari, classificati come forma erosiva alla Rx tradizionale, o Rhupus (RH=7), deformante non-erosiva o di Jaccoud (JA; n=12), e non-deformante-non erosiva (NDNE; n=7) sono stati sottoposti ad ecografia e TC di mani e polsi. Nove pazienti affetti da AR (età 45,3±11,5; durata malattia 11,8±6) sono stati arruolati come controlli. Sono stati valutati il numero e la dimensione (score 0-3) delle erosioni ultrasonografiche (US) e il numero e la dimensione (score RAMRIS) delle erosioni in TC a carico delle MCF dalla II alla V e del polso. Di tutti i pazienti è stata valutata l'attività di malattia articolare (DAS28), il grado delle deformità tramite Jaccoud Articular Index (JAI) e la QoL percepita dai pazienti tramite le scale MCS e PCS del questionario SF36v2.
Risultati. Diciotto pazienti (60,4%) presentavano erosioni ecografiche (6 JA, 4 NDNE, 9 RH). Il numero medio di erosioni era maggiore nei pazienti con RH (mediana 2 IQR:1,75-3,25) rispetto ai pazienti con JA (mediana 0,5 IQR:0-2) e NDNE (mediana 0 IQR:0-1), e non differiva significativamente rispetto ai pazienti con RA (mediana 5 IQR:2,5-8,25) (RH vs NDNE $p<0,05$; RH vs JA $p<0,05$).
Ventuno pazienti presentavano erosioni in TC (75%). I pazienti con RH (mediana 6 IQR:4-9,25) e RA (mediana 9 IQR:4,75-13) presentavano un numero maggiore di erosioni rispetto ai pazienti NDNE (mediana 0 IQR:0-4,75 $p<0,05$), e i pazienti RA anche rispetto ai pazienti JA (mediana 2,5 IQR:0,5-6 $p<0,05$). Allo stesso modo i valori di RAMRIS totale non differivano significativamente tra pazienti con RH (mediana 180; IQR:105-295) e RA (200 IQR:82,5-252,5), ma risultavano più elevati rispetto ai pazienti con NDNE (50; IQR:5-90) e JA (70; IQR:5-145). Una peggiore QoL percepita è stata rilevata nei pazienti con JA (MCS=26,8±6,9; PCS=29,9±12,3) e RH (MCS=36,45±10,2; PCS=40,3±8) rispetto a quelli con NDNE (MCS=43,8±12,1; PCS=44,2±15,2). Non è stata trovata correlazione tra il carico erosivo (n° erosioni TC e US, RAMRIS) e la qualità di vita percepita, mentre è stata individuata una correlazione tra il grado di deformità e la componente mentale (JAIvsMCS r=-0,28 p=0,04) e fisica (JAIvsPCS r=-0,4 p=0,0027) del questionario SF36v2.
Conclusioni. Diversamente da quanto rilevato con la radiografia tradizionale i pazienti con LES presentano un elevato carico erosivo articolare in TC e US, che nei pazienti con RH non differisce statisticamente da quanto osservato nei pazienti con AR. Tuttavia, il carico erosivo in TC e US non influenza la qualità di vita dei pazienti, a differenza del grado di deformità e delle erosioni radiografiche.

Keywords: *Qualità di vita, Muscoloscheletrico, Lupus eritematoso sistemico.*

ESPRESSIONE DEI RECETTORI DI BLYS E LORO MODULAZIONE IN CELLULE MONONUCLEATE DEL SANGUE PERIFERICO DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN TRATTAMENTO CON BELIMUMAB

P226

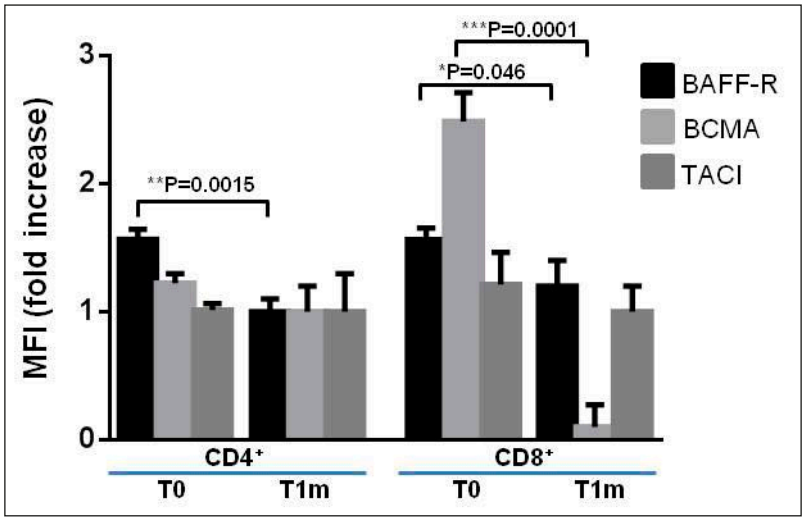
T. Colasanti, F.R. Spinelli, C. Barbati, L. Massaro, F. Ceccarelli, M. Vomero, F. Conti, G. Valesini, C. Alessandri
Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Roma

Belimumab (BLM) è un anticorpo umano monoclonale diretto contro BLyS, indicato per il trattamento del lupus eritematoso sistemico (LES). BLM sembra interferire con la cascata del segnale coinvolta nella regolazione dell'autofagia, inibendo il legame di BLyS ai suoi recettori (B cell activating factor receptor, BAFF-R; B cell maturation antigen, BCMA; Transmembrane activator and calcium modulator and cyclophilin ligand interactor, TACI), espressi principalmente su linfociti B e plasmacellule. Ad oggi, l'espressione dei recettori di BLyS su cellule mononucleate del sangue periferico (peripheral blood mononuclear cells, PBMC) non è stata descritta. Il nostro gruppo ha evidenziato una diminuzione dei livelli di autofagia in PBMC isolate da pazienti con LES dopo 3 mesi di trattamento con BLM. Alla luce dei dati preliminari, scopo dello studio è stato quello di ampliare la coorte di pazienti per la valutazione dei livelli di autofagia e di verificare la presenza dei recettori di BLyS su PBMC dei pazienti e l'eventuale modulazione della loro espressione durante terapia con BLM. PBMC provenienti da pazienti con diagnosi di LES formulata secondo i criteri ACR (1997) sono state isolate mediante centrifugazione su gradiente di Ficoll-Hypaque e lisate. I lisati sono stati sottoposti a SDS-PAGE e immunoblot, utilizzando anticorpi anti-LC3-II, anti-p62 e anti-alfa sinucleina, per la valutazione dei livelli di autofagia. Mediante citofluorimetria, è stata effettuata la caratterizzazione fenotipica delle PBMC, utilizzando anticorpi anti-CD4 e anti-CD8. Anticorpi anti-BAFF-R, anti-BCMA e anti-TACI sono stati utilizzati per rilevare la presenza dei recettori di BLyS sulla superficie cellulare. La valutazione dell'espressione dei recettori è stata eseguita al basale (T0) e dopo 1 mese (T1m) di trattamento con BLM.

Una diminuzione dei livelli di autofagia viene riscontrata in PBMC di 19 pazienti con LES dopo 14 giorni, 1 mese e 3 mesi di trattamento con BLM (M/F, 0/19; età: mediana 46 anni, IQR 39-51 anni; durata di malattia: mediana 270 mesi, IQR 105-372 mesi), confermando i dati precedentemente ottenuti. Inoltre in 4 pazienti, BAFF-R e BCMA sono espressi sui linfociti T CD4+ (Mean Fluorescence Intensity -fold increase-, MFI=1.6 e 1.2, rispettivamente; $P<0.05$) e CD8+ (MFI=1.6 e 2.5; $P<0.05$), mentre TACI è espresso solo sui linfociti T CD8+ (MFI=1.2; $P<0.05$). Una modulazione (riduzione) dell'espressione dei recettori si verifica dopo 1 mese (T1m) di trattamento con BLM (CD4+: P=0.0015 per BAFF-R; CD8+: P=0.046 per BAFF-R, P=0.0001 per BCMA) (Fig. 1).

Questo studio dimostra, per la prima volta, la presenza dei recettori di BLyS su PBMC di pazienti con LES. La terapia con BLM sembra modulare l'espressione dei recettori durante il follow-up a 1 mese. Si conferma la riduzione dei livelli di autofagia su una coorte di pazienti più ampia. L'ipotesi è che la diminuzione dei livelli di autofagia possa essere in relazione con la modulazione dell'espressione dei recettori.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Belimumab, Recettori di BLyS.*



EFFICACIA DI BELIMUMAB NEL TRATTAMENTO DEL COINVOLGIMENTO ARTICOLARE IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: STUDIO ULTRASONOGRAFICO LONGITUDINALE A 12 MESI

P227

E. Cipriano, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, L. Massaro, F. Morello, C. Perricone, G. Garufi, V. Orefice, S. Truglia, F. Miranda, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Belimumab (BLM), anticorpo monoclonale diretto contro B Lymphocyte Stimulator, è indicato per il trattamento dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) in fase attiva, non responsivo a trattamenti convenzionali. I trial randomizzati e gli studi osservazionali hanno dimostrato la sua efficacia soprattutto nelle manifestazioni muscolo-scheletriche. In particolare, la risposta al BLM è stata valutata mediante l'applicazione dell'indice clinimetrico DAS28 (Disease Activity Score su 28 articolazioni). Nel presente studio longitudinale abbiamo valutato l'efficacia a 12 mesi di BLM nel trattamento di pazienti con prevalente coinvolgimento articolare mediante l'ultrasonografia (US).
Materiali e Metodi. Nella presente analisi sono stati valutati in maniera prospettica tutti i pazienti affetti da LES che, a partire da Agosto 2013, iniziavano trattamento con BLM per la presenza di coinvolgimento articolare. In accordo con il protocollo di studio tutti i pazienti venivano valutati al basale (T0) e dopo 3, 6 e 12 mesi di trattamento (T1, T2, T3, rispettivamente). Ad ogni visita per tutti i pazienti veniva valutata l'attività di malattia mediante SLEDAI-2K e del coinvolgimento articolare mediante DAS28. La valutazione ultrasonografica veniva condotta su 34 articolazioni (I-V metacarpofalangea, I-V interfalangea prossimale, polsi, ginocchia, I-V metatarsofalangea bilateralmente), registrando la presenza di alterazioni infiammatorie (versamento e ipertrofia sinoviale, power Doppler) in accordo con la definizione OMERACT. Veniva applicato uno score semiquantitativo (0=assente, 1=lieve, 2=moderato, 3=severo) e, dalla somma dei singoli score, si otteneva lo score totale (0-306) indicativo dello stato infiammatorio globale del paziente.
Risultati. 21 pazienti venivano trattati con BLM per la presenza di coinvolgimento articolare (M/F 1/20; età mediana 45 anni, IQR 12, durata mediana 144 mesi, IQR 144)].
La valutazione dello score US totale mostrava una riduzione significativa già a T1 [mediana (IQR): 21 (13.5) vs 8 (5.0), P<0.0001)], che si manteneva significativa rispetto al basale a T2 [7 (3.0), P<0.0001] e T3 [8 (7.2), P<0.0001]. Tali dati sono rappresentati nella figura 1. La tabella I riporta la valutazione clinimetrica dei pazienti e le modifiche del dosaggio giornaliero di PDN durante la terapia con BLM.
Se per lo SLEDAI-2K si registrava un miglioramento significativo già a T1 (P=0.007), il DAS28 presentava una riduzione significativa a partire da T2 (P=0.01) e il PDN a T12 (P=0.02).
Conclusioni. I risultati del presente studio longitudinale documentano l'abilità di BLM di indurre un miglioramento significativo dello stato infiammatorio articolare, come documentato dalla riduzione significativa dello score ecografico. La valutazione US sembra in grado di identificare precocemente (3 mesi) la risposta al trattamento rispetto alla valutazione clinimetrica con DAS28, che migliorava significativamente solo dopo 6 mesi.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Belimumab, Ecografia muscoloscheletrica.*

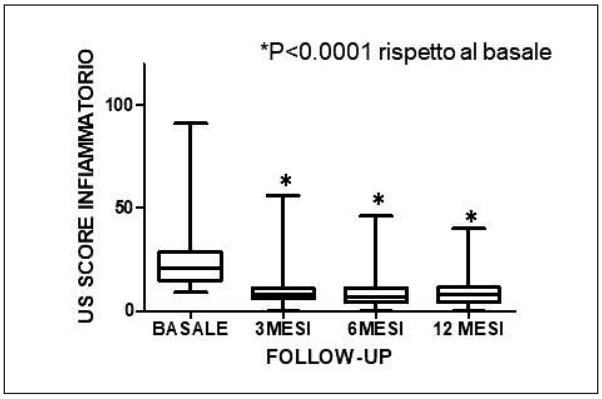


Figura 1 - Andamento dello score US totale durante il follow-up. Rappresentazione mediante Box-Wisker plot.

Tabella I - Andamento degli indici clinimetrici (SLEDAI-2K e DAS28) e del dosaggio giornaliero di PDN durante il follow-up.

	T0	T1	T2	T3
SLEDAI-2K, mediana (IQR)	4 (2)	2 (4.2) P=0.007*	2 (3) P=0.04*	2 (2) P=0.04*
DAS28, mediana (IQR)	4.4 (2.4)	3.4 (1.3)	2.95 (2.0) P=0.01*	2.45 (2.0) P=0.01*
PDN (mg/die), mediana (IQR)	7.5 (5)	6.25 (5) P=0.05*	5 (2.5) P=0.05*	5 (0) P=0.02*

*rispetto al basale

THE EFFICACY OF TREATMENT IN PREGNANT WOMEN WITH CRITERIA ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODIES

P228

C.B. Chighizola[1], F. Pregnolato[2], M.G. Raimondo[3], C. Comerio[4], L. Trespidi[4], M.O. Borghi[1,2], M. Gerosa[1,3], B. Acaia[4], M. Ossola[4], E. Ferrazzi[1,4], A. Bulfoni[5], P.L. Meroni[2]

[1]Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan; [2]Experimental Laboratory of Immunological and Rheumatologic Researches, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; [3]Division of Rheumatology, ASST G. Pini & CTO, Milano; [4]Department of Obstetrics and Gynaecology, Fondazione Cà Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; [5]Division of Obstetrics and Gynaecology, Humanitas S. Pio X, Milano

Aim of the Study. Anti-phospholipid antibodies (aPL) are the serum biomarkers of anti-phospholipid syndrome (APS), a systemic autoimmune condition characterized by vascular thrombosis and/or pregnancy morbidity (PM). Thanks to a longitudinal statistical model, the aim of this study was to quantify the magnitude of the obstetric risk conveyed by criteria aPL, simultaneously assessing the efficacy of conventional treatment.

Materials and Methods. Data on 178 pregnancies in 60 women with persistent aPL at any titre were retrospectively collected (Tables I and II). A weighted generalized estimating equations (GEE) model for repeated measures was applied to quantify the probability of PM conveyed by aPL. The final GEE multivariable analysis considered the following covariates: aPL titre, number of positive aPL tests, low-dose aspirin (LDASA), low molecular weight heparin (LMWH) and their interaction; systemic autoimmune disease and age were inserted as confounders.

Table I - Clinical features of the 60 women enrolled in the study.

	Criteria aPL (N of patients: 60)
Age at first conception, years	30.8 (5.78)
Systemic AD	28 (46.7%)
Organ-specific AD	11 (18.3%)
Pregnancy complications*	
None	16 (26.7%)
≥ 3 PrL before 10 gw	26 (43.3%)
PrL after 10 gw	10 (16.7%)
Premature birth before 34 gw	8 (13.3%)
Thrombotic events	12 (20.0%)
Arterial	4 (6.7%)
Venous	7 (11.7%)
Arterial + venous	1 (1.6%)
LA	45 (75.0%)
aCL IgG/IgM	25 (41.7%)
anti-b2GPI IgG/IgM	30 (50.0%)
Number of positive aPL tests	
1	37 (61.7%)
2	6 (10.0%)
3	17 (28.3%)
aPL isotypes	
IgG	21 (60.0%)
IgM	9 (25.7%)
IgG + IgM	5 (14.3%)

Table II - Outcomes and treatments of the considered 338 pregnancies.

	Criteria aPL (N of pregnancies: 178)
Pregnancy complications	
None	72 (40.5%)
≥ 3 PrL before 10 gw	68 (38.2%)
PrL after 10 gw	23 (12.9%)
Premature birth before 34 gw	15 (8.4%)
Treatments	
None	81 (45.5%)
LDASA [+ HCQ]	18 [8] (14.6%)
LDASA + LMWH [+ HCQ]	52 [14] (37.1%)
LMWH	4 (2.2%)
HCQ	1 (0.6%)

Results. Among women with single and multiple criteria aPL, the probability of PM was almost 5.7 and 15.6 times greater than the probability of an uncomplicated pregnancy, respectively. In particular, women with single criteria aPL positivity had a probability of PM of 85% (95% CI 76-91%), which raised to 94% (95% CI 86-97%) in case of multiple criteria aPL positivity. Among women with a single criteria aPL test receiving treatment with LDASA + LMWH, the probability of PM was 30% (95% CI 20-42%), about 2.3-folds lower than the probability of not experiencing it (PUP=70%, 95% CI 58-80%). Differently, the association of LDASA and LMWH reduced to 52% (95% CI 36-68%) the probability of PM in women at highest risk, those with two or three positive criteria aPL tests. However, such reduction did not achieve statistical significance with the probability of an uncomplicated pregnancy being only 1.1-fold higher than that of PM (PUP=58%, 95% CI 32-64%).

Conclusions. This retrospective longitudinal cohort study showed that LDASA plus LMWH allowed a significant decrease of PM in women with single criteria aPL positivity but not in women with two or three criteria aPL. The lack of statistical significance should not be misinterpreted as inefficacy of LDASA+LMWH combo: the association regimen led to a reduction of the probability of PM from 94% to 52%. In patients with a high-risk aPL profile the combination of LDASA plus LMWH might not be enough and it might be worth to add supplementary therapeutic tools, as suggested by some studies.

Keywords: *Sindrome da anticorpi anti-fos, Terapia, Gravidanza.*

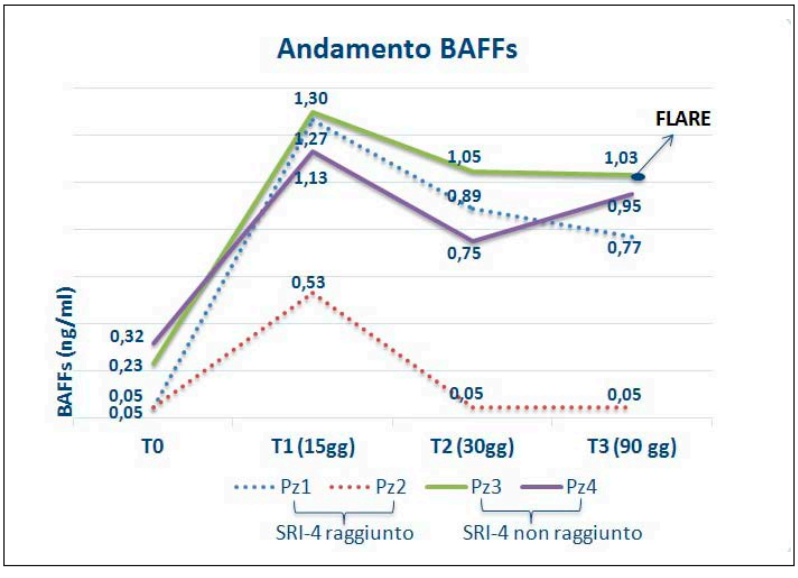
L'ANDAMENTO DEI LIVELLI DI BAFF SIERICO E DEI LINFOCITI B DIFFERISCE IN BASE ALLA RISPOSTA CLINICA NEI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO TRATTATI CON BELIMUMAB

P229

E. Chessa, S. Pinna, M.M. Angioni, M. Piga, A. Floris, A. Cauli, A. Mathieu
U.O.C. Reumatologia Policlinico Universitario dell'A.O.U. di Cagliari

Scopo del lavoro. Obiettivo di questo studio è descrivere le variazioni dei livelli sierici di BAFF (BAFFs) e della conta assoluta dei linfociti B circolanti in rapporto alla risposta clinica nei pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) trattati con Belimumab.
Materiali e Metodi. Quattro pazienti (tutte donne, età media 42,8±18,6 anni; durata media di malattia 17,5±9,6 anni) affetti da LES attivo sono stati monitorati prospetticamente, durante il trattamento con Belimumab, per valutare i valori di BAFFs, della conta assoluta di linfociti B circolanti e dei loro sottotipi. Le valutazioni sono state effettuate al momento dell'inizio della terapia (T0) e ad intervalli di 15 (T1), 30 (T2), 90 (T3) e 180 (T4) giorni. Il BAFFs è stato misurato tramite ELISA (eBioscience). I linfociti B CD45+CD19+ sono stati identificati mediante citofluorimetria e così sottotipizzati: B transitional (CD24+CD38+), antibody secreting cells (ASC, CD27+CD38+), B memory switched (CD27+IgD-), B memory unswitched (CD27+IgD+), B naïve (IgD+CD27-CD24-) e B regulatory (CD24+CD27+). Sono state inoltre registrate le variabili demografiche, cliniche (SLEDAI-2k, PGA, BILAG, SRI-4), sierologiche e terapeutiche. I risultati sono riportati in maniera descrittiva.
Risultati. Tutti i pazienti (pz) presentavano un profilo clinico (SLEDAI media 15±10,6, PGA media 1,5±0,4) e sierologico (ANA e anti-dsDNA RIA positivi) attivo al momento dell'inizio della terapia con Belimumab. Al termine dei 6 mesi di follow-up due pazienti (pz 1 e pz 2) hanno raggiunto la risposta clinica secondo l'SRI-4; due non hanno soddisfatto l'SRI-4 a causa, rispettivamente, di un flare severo (pz3) e dell'aumento dell'attività di malattia con PGA >0,3 (pz 4).
In tutti i pazienti si è osservato un aumento dei valori di BAFFs al T1. Nei pazienti che non hanno raggiunto l'SRI-4 i livelli di BAFFs, già più elevati al T0, sono rimasti stabilmente alti o sono aumentati ulteriormente al termine del follow-up; al contrario si sono progressivamente ridotti nei pazienti che hanno raggiunto SRI-4 (Grafico).
Per quanto riguarda l'andamento dei sottotipi B cellulari è degna di nota l'osservazione di un aumento della conta assoluta dei CD45+CD19+, delle ASC (CD27+CD38+) e delle B regulatory (CD24+CD27+) in pz 3 al T1 precedentemente allo sviluppo di flare e di un successivo aumento dei valori delle naïve (IgD+CD27-CD24-), switched (IgD-CD27+) e unswitched (IgD+CD27+) in T3 al momento del flare (sviluppo di corea e pericardite). Al T1, prima dell'evidenza clinica di flare, si è osservato un aumento dei valori di anti-dsDNA e PCR.
Conclusioni. Nella nostra analisi, livelli più elevati di BAFFs al basale e durante il follow-up erano riscontrabili nei pazienti con un peggior outcome dopo terapia con Belimumab. Il valore prognostico delle modifiche dei livelli di BAFFs, dei linfociti B circolanti e dei loro sottotipi è in corso di valutazione su una più ampia coorte di pazienti.

Keywords: *Belimumab, BAFF, linfociti B.*



MEDICINA NARRATIVA IN REUMATOLOGIA: STORIE DI LUPUS P230

F. Ceccarelli, C. Perricone, F. Conti, G. Valesini
Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La medicina narrativa, o medicina basata sulla narrazione (Narrative Based Medicine), è una metodologia d'intervento clinico-assistenziale basata su una specifica competenza comunicativa. Attraverso la narrazione è possibile acquisire, comprendere e integrare i punti di vista di tutti coloro che intervengono nella malattia e nel processo di cura. Il rapporto fra medico e paziente si costruisce attraverso la narrazione, che descrive ciò che è accaduto prima della malattia, le modalità con cui la malattia si è manifestata, le modifiche nella vita del paziente indotte dalla malattia. La narrazione permette quindi di porre attenzione ai risvolti psicologici e sociali, ovvero esistenziali del paziente. Mediante l'approccio narrativo è possibile andare al di là della malattia in senso organico (disease) e conoscere la malattia dal punto di vista del paziente, inteso come persona (illness). In questo modo è possibile riconoscere alla malattia il giusto valore biologico, psicologico e sociale. Alla luce di queste premesse abbiamo realizzato un progetto di medicina narrativa (Storie di Lupus) in collaborazione con il Gruppo LES Italiano Onlus.
Materiali e Metodi. Il progetto, iniziato a Settembre 2016, ha previsto il lancio di una call per pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico, diffusa attraverso i principali canali social. I pazienti sono stati invitati a scrivere la propria storia di malattia in assenza di uno schema pre-stabilito, allo scopo di garantire la massima libertà di narrazione; veniva esclusivamente posto un limite di lunghezza (15.000 caratteri).
Risultati. Sono state inviate 40 storie a un indirizzo email dedicato, dalle quali sono state selezionate 10 narrazioni. Si tratta delle storie di 10 pazienti con LES (9F/1M) che narrano le diverse manifestazioni di malattia. In particolare sono state narrati vissuti di malattia che hanno affrontato diverse tematiche come la predisposizione genetica, il coinvolgimento neurologico, renale ed articolare, gli effetti collaterali dei farmaci, la possibilità di avere una gravidanza. Alla fine di ogni narrazione è stato inserito un breve commento medico allo scopo di ottenere una maggiore divulgazione delle conoscenze sul Lupus e sulle sue molteplici manifestazioni, in un'epoca in cui le informazioni a volte possono essere distorte dalla facilità di diffusione delle notizie.
Conclusioni. Storie di Lupus nasce dal desiderio di aprire una finestra sul vissuto dei pazienti affetti da Lupus, per raccontare come la malattia influisce in maniera significativa sulla quotidianità di chi ne è affetto. Attraverso la medicina narrativa i medici, e tutti gli operatori sanitari in generale, possono migliorare la capacità di prendersi cura del paziente, inteso come persona con emozioni, paure, speranze.

Keywords: *Medicina narrativa, Rapporto medico-paziente, Narrazione.*

LA POSITIVITÀ PER LUPUS ANTICOAGULANTE È ASSOCIATA ALLO SVILUPPO DI EVENTI TROMBOTICI NEI SOGGETTI APL CARRIER: RISULTATI DI UN'ANALISI PROSPETTICA LONGITUDINALE

P231

F. Ceccarelli[1], A. Chistolini[2], C. Perricone[1], E. Cipriano[1], C. Pirone[1], I. Leccese[1], L. Massaro[1], F. Morello[1], F.R. Spinelli[1], C. Alessandri[1], G. Valesini[1], F. Conti[1]

[1]Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma;
[2]Dipartimento di Biotecnologie cellulari ed Ematologia, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una patologia autoimmune caratterizzata da eventi trombotici e/o patologia gravidica in associazione con persistente positività per anticorpi antifosfolipidi (aPL) [lupus anticoagulant (LA), anti-cardiolipina (aCL), anti-β2-glicoproteina I (aβ2GPI)]. Gli aPL possono essere identificati anche in pazienti con altre malattie autoimmuni o in soggetti sani. I dati della letteratura, derivanti da coorti costituite prevalentemente da soggetti con concomitante malattia autoimmune, indicano come il rischio di sviluppare eventi trombotici e/o patologia gravidica sia più alto in caso di positività per LA, aCL e aβ2GPI a titolo medio/alto o tripla positività. Nel presente studio prospettico longitudinale abbiamo valutato il rischio di eventi trombotici in una coorte di soggetti sani persistentemente positivi per aPL (aPL carrier).

Pazienti e Metodi. Abbiamo arruolato soggetti sani, positivi per aPL in almeno 2 determinazioni consecutive a distanza di almeno 12 settimane. Per tutti i soggetti sono stati registrati fattori di rischio tradizionali per malattie cardiovascolari, anamnesi ostetrica e familiare (con particolare riferimento a malattie autoimmuni e cardiovascolari ad esordio precoce). La valutazione laboratoristica includeva la determinazione di LA, aCL e aβ2GPI (IgG/IgM), anticorpi antinucleo, livelli sierici di C3/C4, screening trombofilico. Tutti i soggetti sono stati rivalutati ogni 6 mesi.

Risultati. Sono stati arruolati 47 aPL carrier (M/F 9/38, età mediana 45.5 anni, IQR 17). Trentasei soggetti mostravano positività per aCL (76.6%; 30.5% a titolo medio/alto), 30 (63.8%) per aβ2GPI (36.7% a titolo medio/alto), 24 (51.1%) per LA. Dodici soggetti (25.5%) presentavano una tripla positività. I soggetti arruolati sono stati seguiti per un periodo mediano di 60 mesi (IQR 48). Durante tale follow-up, 24 venivano trattati con acido-acetilsalicilico (ASA) e 3 con idrossiclorochina. Cinque soggetti (10.6%) mostravano una persistente negativizzazione degli aPL dopo un periodo mediano di 54 mesi (IQR 39); infine, 5 soggetti venivano persi al follow-up. L'analisi dei restanti 37 aPL carrier ha mostrato lo sviluppo di evento trombotico in 3 soggetti (M/F 2/1; 2 eventi arteriosi, 1 venoso), nonostante il trattamento con ASA. In un caso, l'evento era stato preceduto da una infezione simil-influenzale. La prevalenza del LA risultava significativamente più alta nei tre soggetti che sviluppavano l'evento (100%) rispetto ai soggetti che non sviluppavano tale condizione (61.7%; P=0.0001). Nella nostra coorte si osservava un rischio assoluto per evento trombotico pari a 0.08 (CI 0.02-0.2) con un tasso di incidenza di 1.1 (CI 0.3-2.9). La figura 1 riporta la curva Kaplan-Meier relativa alla percentuale di soggetti che non avevano sviluppato eventi trombotici.

Conclusioni. I risultati del presente studio prospettico, condotto su una coorte di soggetti sani persistentemente positivi per aPL, individuano nella presenza di LA il più importante fattore di rischio per lo sviluppo di eventi trombotici, indipendentemente dall'assunzione di terapia anti-aggregante.

Keywords: *Anticorpi antifosfolipidi, aPL carrier, Rischio trombotico.*

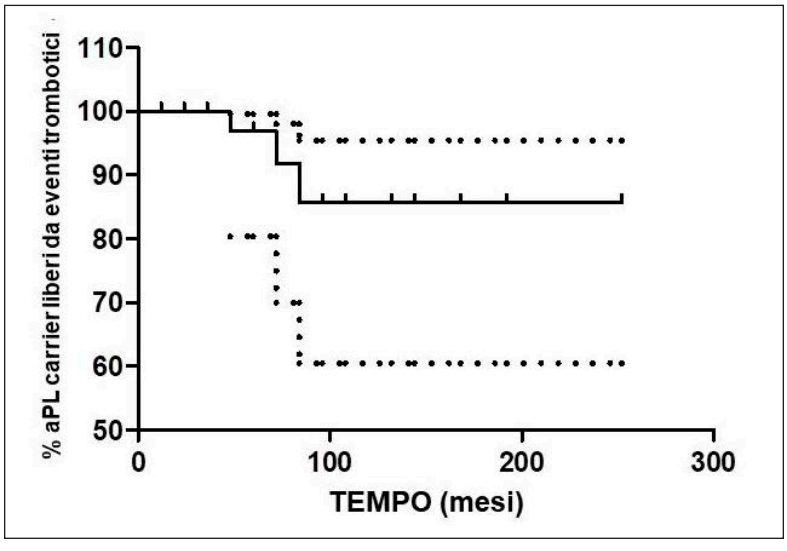


Figura 1 - Curva Kaplan-Meier relativa alla frequenza di aPL carrier liberi da eventi trombotici durante il follow-up (dati rappresentati con Intervallo di Confidenza).

FATTORI ASSOCIATI AL COSTRUTTO ALLESSITIMICO IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P232

F. Basta, D.P.E. Margiotta, G. Dolcini, V. Batani, A. Vernuccio, M. Vadacca, A. Afeltra
Università Campus Bio-medico di Roma

Scopo del lavoro. L'allessitimia descrive la difficoltà nell'identificare, differenziare ed articolare le proprie ed altrui emozioni, oltre che nel discriminarle dalle sensazioni corporee. Un'elevata prevalenza di allessitimia è stata riscontrata in numerose patologie croniche, incluso il Lupus Eritematoso Sistemico (LES). Studi precedenti hanno evidenziato i mood disorders ed una ridotta qualità di vita come i principali fattori collegati al tratto allessitimico nei pazienti lupici, mentre nessuna relazione è stata trovata con aspetti di malattia più strettamente collegati al LES. Scopo del nostro studio è stato valutare l'impatto di fattori clinici, immunologici e psicosociali sulla presenza di allessitimia in una coorte di pazienti affetti da LES.
Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato consecutivamente 104 pazienti in uno studio cross-sectional. L'allessitimia è stata misurata utilizzando la Toronto Alexithymia Scale- 20 (TAS-20). Abbiamo quindi valutato l'entità dei disturbi dell'umore usando il Beck Depression Inventory (BDI) e l'Hamilton Rating Scale for Anxiety (HAM-H), la qualità della vita usando lo 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), i disturbi del sonno con il Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), l'attività fisica usando l'International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) e l'attività lavorativa con il Work Productivity and Activity Impairment Questionnaire: General Health (WPAI:GH).
Risultati. Il punteggio medio del TAS-20 (con deviazione standard) era 49,5 (±15,6). La prevalenza di allessitimia (TAS-20>-61) tra i pazienti lupici era del 28%. I pazienti alessitimici (TAS-20 >-61) erano significativamente più anziani (p=0,0005) e presentavano: sintomi depressivi e ansiosi più gravi (p<0,0001), una peggiore qualità del sonno (p<0,0001), una maggiore fatigue (p 0.0007), un aumento del tempo sedentario giornaliero (p=0,002), una riduzione della qualità di vita in entrambe le componenti fisica e mentale di SF-36 (p<0,0001 e 0,004) ed un incremento dell'assenteismo (p=0.01) associato a riduzione della performance lavorativa (p<0,001). Non abbiamo invece riscontrato differenze significative in relazione a durata di malattia, attività di malattia, danno d'organo, flares di malattia ed esposizione a glucocorticoidi, antimalarici ed immunosoppressori. Nell'analisi di regressione logistica multipla le variabili associate alla presenza di alessitimia erano l'età (OR 1,07, p 0,02) ed il punteggio dei sintomi depressivi (OR 1,15, p 0,02).
Conclusioni. nella nostra casistica circa un terzo dei pazienti lupici presenta un tratto allessitimico, fortemente associato alla presenza di età più elevata e di sintomi depressivi. Un'adeguata individuazione dei mood disorders è pertanto indicata ed ha l'obiettivo di garantire una migliore qualità di vita e di attività lavorativa nei pazienti lupici.

Keywords: *Allessitimia, LES, Qualità di vita.*

MALATTIA DI KIKUCHI-FUJIMOTO COMPLICATA DA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA IN PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E RECENTE INFEZIONE DA EBV

P233

V. Bascherini, A. Del Puente, M. Tasso, P. Bottiglieri, N. Girolimetto, N. Scotti, V. Sabbatino, R. Peluso, F. Caso, L. Costa, R. Scarpa
Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Napoli Federico II, Napoli

Scopo del lavoro. La malattia di Kikuchi Fujimoto (KFD) è una linfoadenite necrotizzante di natura autoimmune che si presenta con linfoadenopatie persistenti tipicamente laterocervicali accompagnate da febbre.
La sindrome da attivazione macrofagica (MAS) è una condizione caratterizzata da eccessiva attivazione e proliferazione di linfociti T, macrofagi e istiociti con prevalente attività emofagocitica a livello del midollo osseo e del sistema reticoloendoteliale.
Entrambe le condizioni possono presentarsi in corso di malattie autoimmuni e sono state riportate anche in pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES).
Descriviamo il caso di una giovane paziente di 22 anni affetta da LES in cui, a seguito di un'infezione da Virus di Epsten-Barr (EBV), si verificava comparsa di KFD complicatasi successivamente con insorgenza di MAS.
Materiali e Metodi. La paziente, affetta da LES e in trattamento con corticosteroidi e azatioprina, veniva ricoverata presso la nostra struttura per comparsa di febbre, linfoadenopatia laterocervicale ed epatosplenomegalia. Gli esami ematochimici mostravano VES 65 mm/h, PCR 35,8 mg/dl, AST 86 mg/dl, LDH 750 mg/dl, leucopenia (1200/μL), EBV positività (titolo: 2570 copie/ml).
La PET-TC evidenziava ipercaptazione linfonodale sovra e sottodiaframmatica. Veniva quindi praticata biopsia linfonodale da cui risultava un sovvertimento del parenchima con necrosi, corpi apoptotici ed istiociti con attività fagocitica. Veniva pertanto posta diagnosi di malattia di Kikuchi-Fujimoto e incrementata la terapia cortisonica a 50 mg/die di prednisone. Nonostante la terapia, la paziente presentava episodi ricorrenti di febbre, a cui si associava leucopenia (1670/μL), persistente incremento degli indici di flogosi (VES 105 mm/h, PCR 1,29 mg/dl), progressiva anemizzazione (9 g/dl) e successivamente rash malare.
Altri esami laboratoristici mostravano, LDH 878 U/L, ALT 63 U/L, AST 66 U/L, GGT 162 U/L, ferritina 1095 ng/ml, trigliceridi 273 mg/dl, C3 0,86 g/L, C4 0,09 g/L, ANA 1:320.
Nel sospetto di una MAS veniva eseguita una biopsia osteomidollare che mostrava un aspetto trilineare con aumento del numero di istiociti (CD68+) confermando così la diagnosi.
Risultati. A seguito della conferma bioptica veniva introdotta terapia con Ciclosporina 200 mg/die con graduale risoluzione del quadro clinico e miglioramento dei parametri laboratoristici.
Conclusioni. L'infezione da EBV è stata riportata in letteratura come un trigger per lo sviluppo di autoanticorpi, in particolar modo gli anti-Sm e anti-Ro, frequentemente presenti nei pazienti affetti da LES.
Il caso clinico riportato suggerisce che in corso di LES, il virus di Epstein-Barr potrebbe rappresentare un potenziale trigger per la malattia di Kikuchi-Fujimoto e per la sindrome da attivazione macrofagica.
Queste due temibili condizioni si verificano raramente in associazione in corso di LES e la loro insorgenza ad oggi è stata raramente descritta in seguito ad infezione da EBV. L'associazione tra le tre diverse condizioni rappresenta un interessante spunto di riflessione per indirizzare futuri studi sul potenziale meccanismo patogenetico da parte del EBV.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Malattia di Kikuchi-Fujimoto, MAS.*

GLI ANTICORPI ANTI-D4GDI INDUCONO ATTIVAZIONE PIASTRINICA *IN VITRO* E SI ASSOCIANO CON LA TROMBOCITOPENIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME ANTIFOSFOLIPIDICA PRIMARIA

P234

C. Barbati, L. Stefanini, T. Colasanti, E. Cipriano, G. Gabriele, M. Vomero, F. Ceccarelli, A. Finucci, L. Massaro, F. Miranda, L. Novelli, C. Perricone, M. Speziali, F.R. Spinelli, S. Truglia, F. Conti, F. Violi, G. Valesini, C. Alessandri
Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Roma

Scopo del lavoro. La Sindrome da Anticorpi Anti-fosfolipidi (APS) è una condizione clinica associata a trombosi arteriose e venose, e patologia gravidica, caratterizzata dalla presenza in circolo di anticorpi antifosfolipidi. In un nostro precedente studio abbiamo dimostrato la presenza di anticorpi anti-D4GDI nel siero di pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico e una significativa correlazione tra il titolo di questi anticorpi e la piastrinopenia (Barbati C et al., J Autoimmun. 2015). Alla luce di queste osservazioni, lo scopo del presente studio è stato quello di valutare la presenza di anticorpi anti-D4GDI nel siero di APS primaria in assenza di altre malattie autoimmuni e verificare un loro potenziale ruolo nell'attivazione piastrinica e nella piastrinopenia, manifestazioni frequenti in questa patologia.

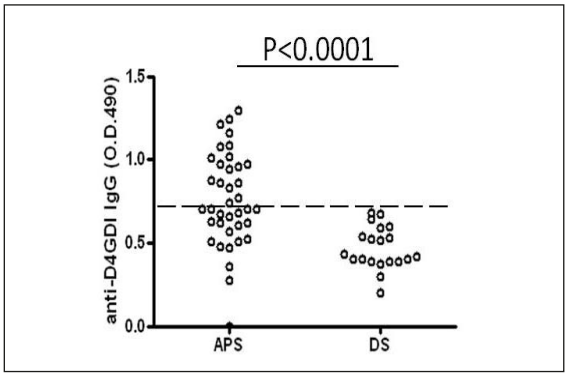


Figura 1 - Valutazione del titolo anticorpale specifico per D4GDI nei sieri dei pazienti APS primaria dei donatori sani. L'immagine mostra il cut-off (D.O.490=0.75) calcolato sui donatori sani; 15 pazienti APS su 34 (44%) hanno valori superiori al cut-off e dunque considerati positivi per anticorpi anti-D4GDI.

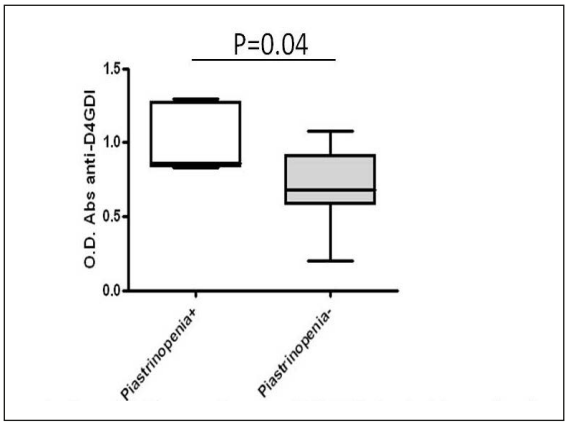


Figura 2 - Correlazione tra la positività per anticorpi anti-D4GDI e la piastrinopenia nei pazienti APS primaria. I box plots mostrano una maggiore concentrazione sierica di anticorpi anti-D4GDI nei pazienti APS che manifestano trombocitopenia.

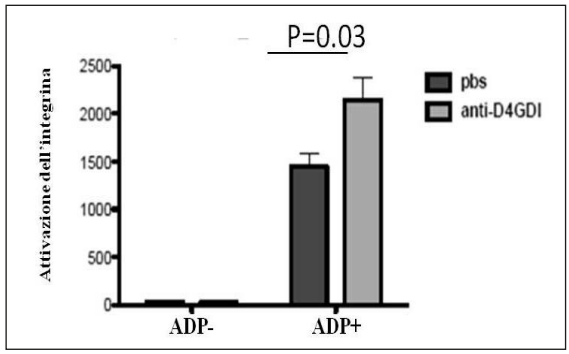


Figura 3 - Attivazione dell'integrina. Gli istogrammi mostrano come gli anticorpi anti-D4GDI attivano le piastrine in vitro dopo stimolazione con ADP, inducendo un aumento dell'espressione dell'intgrina.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 34 pazienti affetti da APS primaria [26F/8M; età media 51anni; durata media della malattia10 anni; 18/34 terapia antiaggregante (ASA), 16/34 terapia anticoagulante (TAO)] e 20 donatori sani (DS) appaiati per sesso ed età. I pazienti sono stati sottoposti a prelievo ematico, i relativi sieri sono stati ottenuti mediante centrifugazione e conservati a -80°C. Mediante ELISA "home made", è stato valutato il titolo sierico degli anticorpi anti-D4GDI (Barbati C et al., J Autoimmun. 2015). Inoltre, le piastrine di donatori sani sono state trattate con anticorpi anti-D4GDI purificati dal siero dei pazienti con APS per valutare l'attivazione piastrinica mediate citofluorimetria. A tale scopo è stato utilizzato un anticorpo PAC1-FITC che riconosce la forma attiva dell'integrina beta 3, principale marcatore di attivazione piastrinica. Per la statistica è stata valutata la distribuzione dei campioni e utilizzato il t di Student o il Mann-Whitney dove appropriato.
Risultati. Anticorpi anti-D4GDI sono presenti in 15 su 34 pazienti con APS primaria (44%) (Fig. 1). Vi è inoltre una correlazione positiva tra la presenza di anticorpi anti-D4GDI e la trombocitopenia (Fig. 2). L'attivazione piastrinica indotta da adenosina difosfato (ADP) risulta significativamente aumentata in seguito a incubazione con gli anticorpi anti-D4GDI purificati dal siero di pazienti con APS (Fig. 3).
Conclusioni. In questo studio è stata dimostrata per la prima volta la presenza di anticorpi anti-D4GDI nel siero dei pazienti con APS primaria. Tali anticorpi sembrano essere in grado di attivare le piastrine in vitro e correlano significativamente con la piastrinopenia in vivo. Sarà necessario condurre ulteriori studi per la comprensione del potenziale ruolo patogenetico degli anticorpi anti-D4GDI nella APS primaria.

Keywords: *Anticorpi-antiD4GDI, Piastrinopenia, Attivazione piastrinica.*

IN VIVO DISTRIBUTION OF BETA-2 GLYCOPROTEIN I AFTER ISCHEMIC STROKE P235

C. Artusi[1], F. Tedesco[2], P.L. Meroni[2], C. Grossi[2], M.O. Borghi[2,3], M. Oggioni[4], M.G. De Simoni[4], S. Fumagalli[4]
[1]Department of Rheumatology, ASST-Pini-CTO, Milan; [2]Laboratory of Immunorheumatology, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Cusano Milanino; [3]Department of Clinical Science and Community Health, University of Milan; [4]Department of Neuroscience, IRCCS, Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milan

Background. Beta-2 Glycoprotein I (B2GPI) is the main target of anti-phospholipid antibodies involved in the pathogenesis of anti-phospholipid syndrome, a systemic autoimmune disease in which stroke is one of the most frequent clinical manifestations. However, the physipathological functions of B2GPI and its specific role in the central nervous system are not yet fully understood. We here aimed at describing the presence and the localization of B2GPI in the brain after an ischemic insult and at defining its involvement in stroke pathophysiology.
Methods. 11-week old male mice underwent transient middle cerebral artery ischemia (tMCAo) or sham operation and were sacrificed at different times, from 90 minutes to 7 days, after surgery. At all times B2GPI gene expression in the liver, the site of B2GPI production, was measured. B2GPI plasma levels, brain presence and co-localization with resident brain populations (endothelium, neurons, astrocytes and microglia) were analyzed using a monoclonal antibody specific for the domain I of B2GPI, exposed only in the active form of the protein. The ability of B2GPI to cross the blood brain barrier was evaluated administering mice with a fluorescently labelled B2GPI and following it with in vivo two-photon microscopy.
Results. The expression levels of B2GPI were upregulated at 48h after ischemia. The circulating levels of active B2GPI were negligible at all time points while active B2GPI brain presence was detectable as early as 90 minutes and until 7 days after tMCAo. At all times B2GPI was present in the brain parenchyma and on the cerebral ischemic endothelium. No active B2GPI staining was found in sham operated mice. Parenchymal B2GPI recognized stressed neurons expressing annexin V and committed to apoptosis at 48 h. At this latter time B2GPI co-localized with complement C3 on neurons that were engulfed for clearing by phagocytic CD68+ myeloid cells. B2GPI gained access to the brain crossing the leaky ischemic endothelium as early as 90 minutes after the ischemic onset.
Conclusion. We here report for the first time that brain ischemia triggers the hepatic production of B2GPI. The active form of B2GPI is present in the ischemic endothelium, likely participating to secondary thrombi formation, and extravasates in the parenchyma where tags stressed neurons and participate, in association with the complement system, to their clearing through phagocytosis. Thus B2GPI may be a new mediator of neuronal injury following ischemic stroke.

Keywords: *Beta-2 glycoprotein I, Brain, Stroke.*

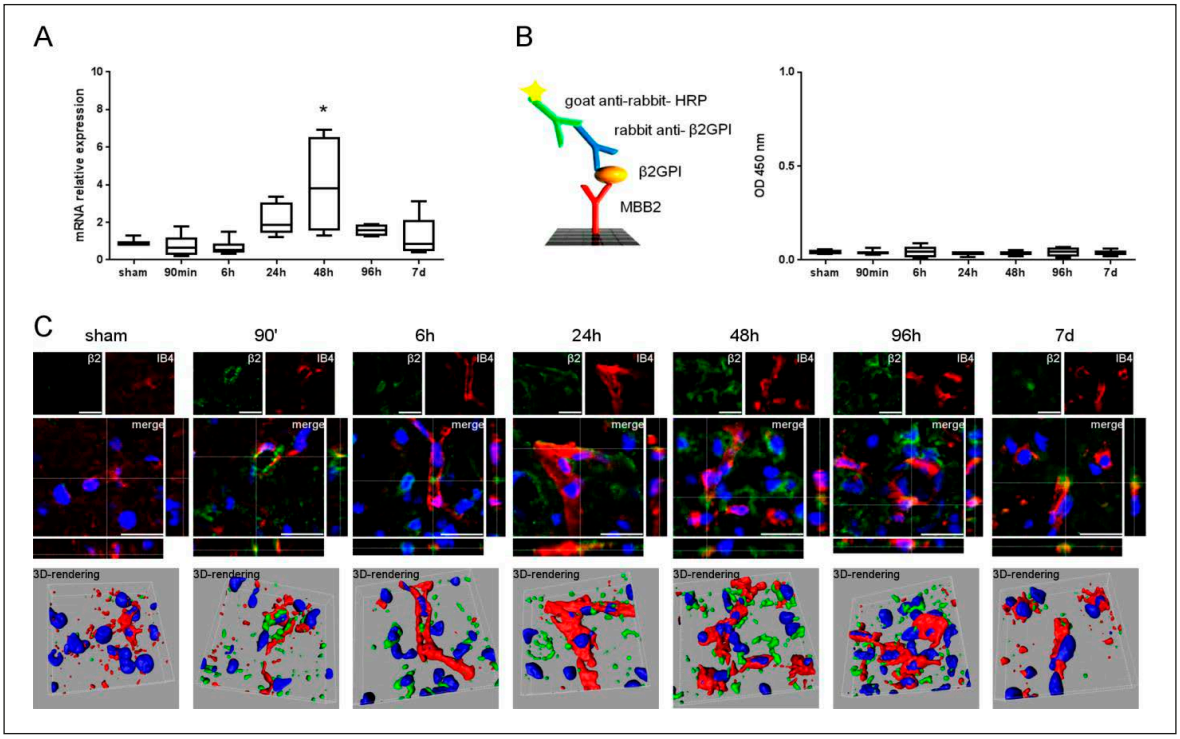


Figure 1 - B2GPI after brain ischemia. A) Expression of mRNA B2GPI in the liver. B) Circulating activated B2GPI measured by a sandwich ELISA with MBB2. C) B2GPI in the brain tissue labeled by MBB2 (green). At all times after tMCAo active B2GPI was present both in brain parenchyma and on the cerebral endothelium (IB4, red) in regions within the ischemic territory.

TERAPIA DI INDUZIONE DELLA NEFRITE LUPICA: CICLOSPORINA VS MICOFENOLATO MOFETILE

P236

L.M. Argolini[1], R. Escoli[2], V. Binda[3], M. Gerosa[1,4], L. Sinigaglia[1], P. Messa[3], G. Moroni[3]

[1]Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano; [2]Nephrology Department, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Torres Novas, Portugal; [3]Divisione di Nefrologia, Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano; [4]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Nella nefrite lupica (NL) la scelta della terapia di induzione è importante nel determinare la prognosi della malattia. Obiettivo del lavoro confrontare nel lungo termine l'efficacia della ciclosporina (CsA) vs quella del micofenolato mofetile (MMF).

Materiali e Metodi. Studio retrospettivo di 51 pazienti (paz) (46 F, 5 M) affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e NL. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla terapia di induzione effettuata: CsA (19 paz) e MMF (32 paz). il 77.8% del gruppo CsA alla biospia renale mostrava classe III o IV vs il 89.7% del gruppo MMF. La risposta renale alla terapia è stata valutata dopo 6 mesi, 1 e 5 anni (aa). Sono stati inoltre considerati incidenza di flare e safety.

Risultati. Al basale non vi era differenza tra i due gruppi nella creatinina plasmatica e nella proteinuria (g/24 h). A 6 mesi, a 1 aa e a 5 aa la funzione renale si è mantenuta nella norma in entrambi i gruppi (Fig. 1). A 6 mesi dall'inizio della terapia, la remissione completa era presente rispettivamente nel 78.9% dei paz trattati con CsA e nel 37.5% nei paz trattati con MMF (p=0.01), 21.1% e 59.4% le remissioni parziali corrispettive; nessun paziente è stato non responder in CsA vs 1 paz in MMF. A 6 mesi dall'inizio terapia la proteinuria media era <1 g/die in entrambi i gruppi e si è progressivamente ridotta fino ad essere mediamente <0.5 g/die a 5 aa (Fig. 2). Due pazienti nel gruppo CsA e 3 nel gruppo MMF hanno raggiunto l'insufficienza renale cronica. Il 94.7% dei paz in CsA non ha manifestato riacutizzazioni di malattia vs l'84.4% del gruppo MMF. Effetti indesiderati si sono osservati nel 10.5% dei paz CsA e nel 15.6% dei paz MMF, nella quasi totalità dei casi (100% CsA vs 80% MMF) si trattava di eventi infettivi minori. In particolare non si è osservato un aumento dei casi né della severità della ipertensione arteriosa nei paz in CsA rispetto a quelli in MMF.

Conclusioni. La remissione delle manifestazioni renali è stata ottenuta efficacemente in entrambi i gruppi (CsA e MMF). In particolare non si è osservato un peggioramento né della funzione renale ne dell'ipertensione nei pazienti trattati con CsA. A 6 mesi, nel gruppo trattato con CsA, un numero significativamente maggiore di pazienti aveva raggiunto la remissione completa rispetto al gruppo MMF. Entrambi i gruppi hanno mostrato un a scarsa incidenza di riacutizzazioni ed un buon profilo di safety.

Keywords: *Nefrite lupica, Ciclosporina, Micofenolato mofetile.*

Figura 1

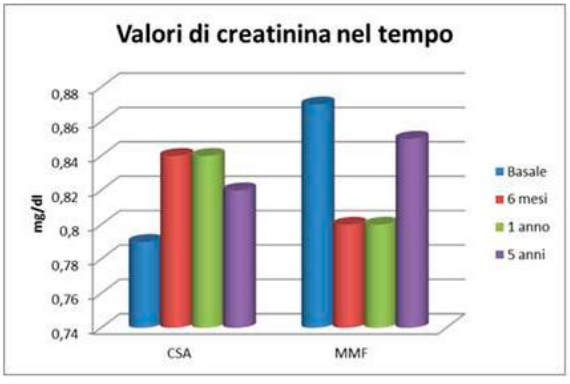
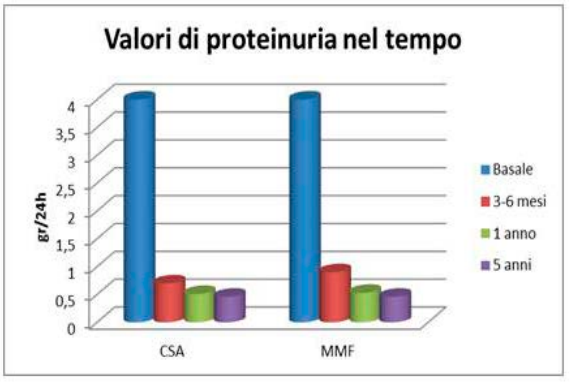


Figura 2



CICLOSPORINA, MICOFENOLATO MOFETILE E AZATIOPRINA A CONFRONTO NELLA TERAPIA DI MANTENIMENTO DELLA NEFRITE LUPICA: 10 ANNI DI FOLLOW UP

P237

L.M. Argolini[1], R. Escoli[2], V. Binda[3], M. Gerosa[1,4], L. Sinigaglia[1], P. Messa[3], G. Moroni[3]

[1]Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano; [2]Nephrology Department, Centro Hospitalar do Médio Tejo, Torres Novas, Portugal; [3]Divisione di Nefrologia, Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico Milano; [4]Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Non è noto quale sia il farmaco più efficace per la terapia di mantenimento della nefrite lupica (NL). Scopo del lavoro confrontare l'efficacia a lungo termine di ciclosporina (CsA), micofenolato mofetile (MMF) e azatioprina (AZA) come terapia di mantenimento della NL.

Materiali e Metodi. Studio retrospettivo di 62 pazienti (paz) (59 F, 3 M) affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) e NL. La terapia di induzione è consistita in: metilprednisolone ev 0.5-1 gr per 3 giorni, associato a ciclofosfamide ev o per os (75.8%) o MMF (6.5%) o Rituximab (4.8%) o AZA (3.2%) o IgVena (1.6%). Dopo 6 mesi di terapia di induzione, i paz sono stati suddivisi in 3 gruppi in base alla terapia di mantenimento: CsA (19 paz), MMF (21) e AZA (22). Endpoint primario: risposta renale alla terapia di mantenimento nei 3 gruppi a 1, 5 e 10 anni valutata sul valore della creatinina e proteinuria. Endpoint secondario: incidenza di flare e safety.

Risultati. La creatinina, che al basale era significativamente più alta nel gruppo CsA e AZA, al termine della terapia di induzione era normale in tutti i gruppi (Fig, 1); la proteinuria rimaneva più elevata nel gruppo CsA (Fig. 2). A 1, 5, 10 anni dall'inizio della terapia in studio la funzione renale si è mantenuta nella norma e la proteinuria si è progressivamente ridotta in tutti i gruppi fino a valori medi <0.5 g/die. Una paziente in CsA e in MMF e 2 in AZA hanno sviluppato CKD. Il 42% del gruppo trattato con CsA, il 38% del MMF e il 64% dell'AZA non ha mostrato riacutizzazioni durante i 10 aa di follow up. In particolare, flare nefritici, di proteinuria ed extrarenali sono stati osservati rispettivamente nel 11%, 66.6%, 22.2% del gruppo CsA, 4.2%, 66.6%, 29.2% del gruppo MMF, 9%, 54.5%, 36.5% nel gruppo AZA. Non sono stati segnalati effetti indesiderati nel 47% dei pazienti trattati con CsA, nel 76% tra quelli trattati con MMF e nel 63% del gruppo AZA. Tra gli eventi indesiderati, 64% di quelli del gruppo CsA erano gravi (infezioni gravi, eventi cerebro e cardiovascolari, neoplasie) vs il 33% nel gruppo MMF e 33% nel gruppo AZA.

Conclusioni. Primo studio di confronto tra questi 3 farmaci nel lungo termine. Dopo 10 anni di osservazione CsA, AZA e MMF si sono mostrati efficaci nel consolidare e nel mantenere la remissione della NL. Di particolare valore sono i risultati raggiunti nel gruppo CsA, che pur avendo creatinina più elevata al basale e proteinuria maggiore all'inizio del mantenimento ha ottenuto la remissione della NL e del LES nella stessa proporzione degli altri gruppi. I pazienti trattati con MMF e AZA hanno mostrato un miglior profilo in termini di safety.

Keywords: *Nefrite lupica, Ciclosporina, Micofenolato azatioprina.*

Figura 1

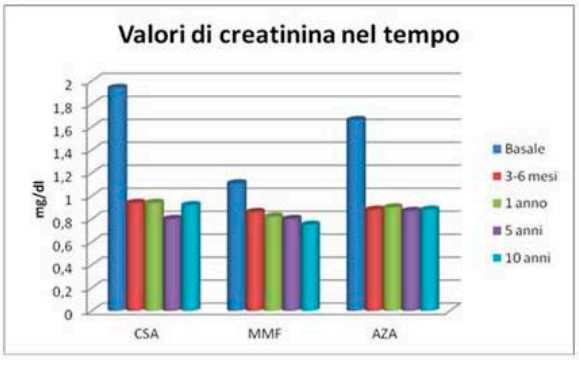
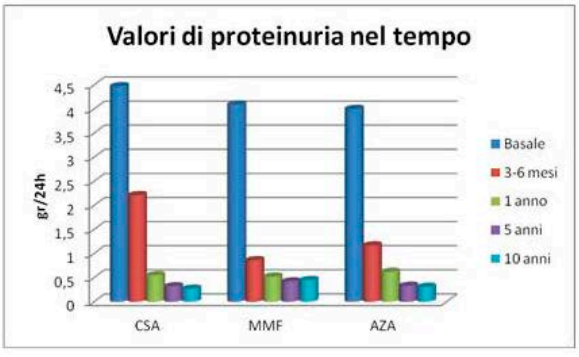


Figura 2



23 novembre 2018

P238 - P252 SESSIONE POSTER 14

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E INFLUENZA DEL GENERE NELLE MALATTIE REUMATICHE

Moderatori:
M. Zen (Padova)*, A. Zoli* (Roma)

RETENTION RATE DEGLI ANTIMALARICI DI SINTESI IN COORTE DI PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: RUOLO DELLE CARATTERISTICHE DI MALATTIA, DELLO STILE DI VITA E DELLE COMORBIDIÀ

P238

M. Vadacca, D.P.E. Margiotta, F. Basta, A. Afeltra
U.O.C. di Immuno-Reumatologia, Università Campus Bio-Medico di Roma

Obiettivi. Valutare la retention rate degli antimalarici di sintesi in una coorte di pazienti affetti da LES.
Metodi. Retrospettivo su una coorte di pazienti affetti da LES. Sono stati valutati ad ogni visita: attività di malattia, flares, danno d'organo ed esposizione terapeutica, effetti indesiderati della terapia con antimalari di sintesi. Sono state valutate le comorbidità in particolare i fattori di rischio cardiovascolare. Sono stati valutati: fumo di sigaretta, attività fisica e sedentarietà, obesità/sovrappeso, livello di educazione, attività lavorativa.
È stata calcolata l'incidence rate person-years per la sospensione definitiva degli antimalarici di sintesi. I fattori relati all'incidence rate della sospensione definitiva degli antimalari di sintesi sono stati calcolati mediante equazione lineare generalizzata con distribuzione di Poisson utilizzando come variabile offset il logaritmo dell'esposizione al farmaco.
Risultati. Abbiamo incluso nell'analisi 180 pazienti con LES, età media 42.9±13.3, follow-up medio è stato di 9.5±5.5 anni. Il 18% dei pazienti ha sospeso definitivamente la terapia con idrossiclorochina nel corso del follow-up dopo una media di 7.1±4.8 anni. Il 15.5% dei pazienti ha presentato eventi avversi alla terapia con idrossiclorochina che hanno determinato la sospensione definitiva della terapia e l'8% ha presentato oftalmopatia.
La retention rate dell'idrossiclorochina è stata:
- 0.97 (errore standard 0.01) a 1 anno
- 0.93 (ES 0.03) a 5 anni
- 0.82 (ES 0.05) a 7 anni
- 0.69 (ES 0.07) a 10 anni
- 0.59 (ES 0.09) a 15 anni
- 0.58 (ES 0.09) a 20 anni

Incidence rate di sospensione dell'idrossiclorochina è stato: 0.02 eventi/paziente-anno di esposizione all'idrossiclorochina.
Incidence rate di maculopati nei pazienti esposti a idrossiclorochina (che ha causato sospensione definitiva del faramco) è stato: 0.011 eventi/paziente-anno di esposizione all'idrossiclorochina.
Nell'analisi multivariata di regressione di Poison, i fattori significativamente associati all'incidence rate di sospensione definitiva dell'idrossiclorochina sono stati: diagnosi di maculopatia, effetti indesiderati gastrointestinali, durata di malattia maggiore di 12 anni. Nell'analisi multivariata di regressione di Poison, i fattori significativamente associati all'incidence rate di maculopatia sono stati: età maggiore di 50 anni, indice di danno maggiore di 2 (avere almeno 2 danni d'organo).
Conclusioni. Nella nostra casistica retrospettiva di LES esposti alla terapia con idrossiclorchina abbiamo osservato una elevata retention rate a lungo termine.
Abbiamo osservato una bassa incidenza di sospensione del farmaco. In particolare, abbiamo osservato un'incidence rate di maculopatia, sviluppata in corso di terapia, di 0.01 eventi per paziente per anno di esposizione.
La maculopatia, gli effetti indesiderati gastrointestinali, una malattia di lunga durata sono stati i fattori relati alla sospensione definitiva dell'idrossiclorochina.
Abbiamo osservato un'incidenza di maculopatia aumentata nei pazienti anziani e che hanno sviluppato molteplici danni d'organo irreversibili. Il livello di educazione, l'attività lavorativa e gli stili di vita non sembrano implicati.

Keywords: *Antimalarici di sintesi, Stili di vita, Retention rate.*

PROFILO NEUROEVOLUTIVO DI BAMBINI IN ETÀ SCOLARE NATI DA MADRI CON ARTRITI CRONICHE: QUALE RELAZIONE CON LA PERCEZIONE MATERNA DI MALATTIA? P239

C. Nalli[1], A. Merlini[2], C. Asperti[1], L. Andreoli[1], E. Fazzi[2], A. Tincani[1]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; [2]Divisione Neuropsichiatria Infantile. Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Le artriti croniche possono esordire in età fertile, determinando implicazioni sulla pianificazione famigliare delle pazienti.Limitati sono i dati relativi all'outcome a lungo termine dei bambini figli di pazienti con artriti. Il presente studio di coorte è volto a valutare il profilo neuroevolutivo di bambini nati da madri con artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (PsA), spondilite anchilosante (SpA).
Materiali e Metodi. Sono state reclutate 16 donne (11 AR, 3 PsA, 2 SpA) con diagnosi antecedente la gravidanza e aventi almeno un figlo in età scolare. Le informazioni riguardanti la patologia materna (diagnosi, data di esordio della malattia, positività anticorpali) e il trattamento ricevuto durante la gravidanza sono state desunte dalle cartelle cliniche. Sulla diade madre-bambino sono state eseguite le seguenti valutazioni presso il Servizio di Neuropsichiatria Infantile: Raccolta anamnestica, Colloquio con la madre, Questionari relativi all'individuazione di fattori stressanti o tratti ansiosi materni (STATE-TRAIT ANXIETY INVENTORY-STAI, EDIMBURGH POSTNATAL DEPRESSION SCALE-EPDS, SCALA DEGLI EVENTI DI VITA STRESSANTI), Questionario Child Behavior Checklist (CBCL 6-18), Valutazione cognitiva mediante l'utilizzo della Wechsler Intelligence Scale for Children-IV (WISC-IV), Valutazione degli apprendimenti, Esame obiettivo neurologico, Disegno della figura umana.
Risultati. Abbiamo valutato 18 bambini (F/M=1/1, età compresa tra 6-14 aa con media 8 aa). Risultavano nella norma per età esame obiettivo neurologico, quoziente intellettivo. Dall'analisi del carattere è emerso che 6 bambini (33%) presentavano uno stato insicuro/ansioso e 5 (28%) presentavano un profilo adultizzato. Dalla valutazione degli apprendimenti, possibile in 10/18 bambini di età superiore ai 7 anni, un maschio frequentante la terza elementare, presentava i criteri per possibile disturbo specifico della lettura. Dalle valutazioni materne sono emerse correlazioni statisticamente significative tra stato della malattia percepito dalla madre e difficoltà di accudimento (p=0.005). Inoltre esiste correlazione tra rischio di depressione/ansia materno e sia ricorso a supporto psicologico (p=0.0025) che mancato allattamento materno (p=0.0128).
Conclusioni. Questo studio preliminare su bambini nati da madri con artriti croniche ha mostrato una predominanza di profili a rischio psicopatologico, quali il carattere insicuro/ansioso e il carattere adultizzato/ipermaturo. Inoltre, i dati emersi dalla CBCL portano a supporre come questi bambini siano meno coinvolti in attività ludico/sportive rispetto ai coetanei a favore di competenze scolastiche molto elevate, come per una tendenza ad investire maggiori energie in attività "intellettuali" anziché "fisiche". Dal lato materno emerge chiaramente uno stato diffuso di ansia, accentuato dall'avere una malattia attiva che rende difficoltoso l'accudimento. Sarebbe auspicabile fornire alle pazienti con artriti croniche un sostegno alla genitorialità e un counselling neuropsichiatrico per cogliere tempestivamente eventuali disturbi di sviluppo dei bambini.

Keywords: *Follow-up bambini, Artriti croniche, Nuropsichiatria infantile.*

LA PROLE DI MADRI CON ARTRITE REUMATOIDE TRATTATE CON CERTOLIZUMAB DURANTE LA GRAVIDANZA MOSTRA UNA RISPOSTA VACCINALE ADEGUATA AL PROGRAMMA VACCINALE ITALIANO: SERIE DI CASI DA COORTE

P240

M. Meroni[1], M. De Santis[1], E. Generali[1], M. Caprioli[1], G.M. Guidelli[1], A. Ceribelli[1], G.M. Fara[2], C.F. Selmi[1,3], M. Cutolo[4]
[1]Divisione di Reumatologia ed Immunologia Clinica, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; [2]Dipartimento di Igiene e Sanità Pubblica, Università La Sapienza, Roma; [3]BIOMETRA, Università degli Studi di Milano; [4]Divisione di Reumatologia e Laboratorio di Ricerca, Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. Certolizumab pegol (CZP) è un anti-TNFα indicato per il trattamento, tra le altre, dell'artrite reumatoide (AR) in corso di gravidanza. Vi sono alcuni dubbi residui riguardo la sua sicurezza nella prole di madri trattate con CTZ durante la gravidanza, specialmente riguardo le infezioni. Abbiamo volute, con questo studio, valutare la risposta vaccinale in questa popolazione pediatrica.
Materiali e Metodi. Nell'ambito di uno studio di coorte durato 4 anni, previo consenso genitoriale, abbiamo arruolato 12 bambini nati da madri con AR trattate durante l'intera durata della gravidanza con CZP. Nel follow-up dei bambini, durato 24 mesi, abbiamo valutato: stato di salute generale, presenza di infezioni e, in caso di svolgimento di esami ematici per altre condizioni morbose, raccolta di campioni ai fini della valutazione della risposta vaccinale all'immunizzazione esavalente: difterite, tetano, pertosse, poliomielite, Haemophilus influenzae tipo b e epatite B (DTaP-IPV/Hib/HBV) somministrati ai 3,5 e 11 mesi di vita. La risposta immunitaria è stata analizzata mediante: saggi di neutralizzazione degli anticorpi anti-PRP (Hib), anti-tosside difterico e virus poliomielitico, mentre tramite ELISA per tetano, pertosse ed HBV (Thermo Fisher Scientific, Cleveland, OH, USA). La risposta sierologica è stata confrontata con quella della popolazione sana di riferimento con I test di Kruskall-Wallis e curve di regressione inverse. I valori di riferimento sono quelli stabiliti in letteratura.
Risultati. Nella popolazione di 12 bambini, 3 sono stati sottoposti a esami ematici in ragione di 2 sospette infezioni (infezione del tratto urinario e febbre) ed un'ingestione di corpo estraneo. Come da protocollo, in questa occasione una quota di siero è stata prelevata dal centro a scopo analitico.
Il 93.2% dei soggetti in esame mostrava livelli di anti-PRP >0.15 mg/ml (95% IC 86.6-96.7) rispetto al 100% del riferimento (95% CI 96.4-100), con differenza pari a 6.8% (90% IC 2.8-12.1). Riguardo difterite-tetano, pertosse, polio e HBV, una risposta immunitaria protettiva (rispettivamente: >0.01 IU/ml, >0.01 IU/ml, >1:8 e >10 mIU/mL) era presente nel 99% della nostra popolazione. La differenza, inferiore al limite del 10% per un IC di 90%, conferma la non inferiorità della risposta immunologica in questi soggetti.
Conclusioni. La risposta immunitaria vaccinale nei bambini nati da madri trattate con CTZ per tutta la durata della gravidanza è adeguata e non difforme dalla popolazione sana, suffragando I dati di sicurezza sull'uso di questo anti-TNFα, sia per la madre che per il neonato. I motivi di accesso alle cure sono stati aspecifici e non hanno comportato ricovero, né antibioticoterapia parenterale. Il programma vaccinale è stato rispettato e ben tollerato. La casistica è limitata, e studi a lungo termine sono necessari per confermare tale riscontro.

Keywords: *Artrite reumatoide, Certolizumab pegol, Prole.*

PAURE E PREGIUDIZI DELLE DONNE CON MALATTIE REUMATICHE CRONICHE IN RELAZIONE ALLA MATERNITÀ

P242

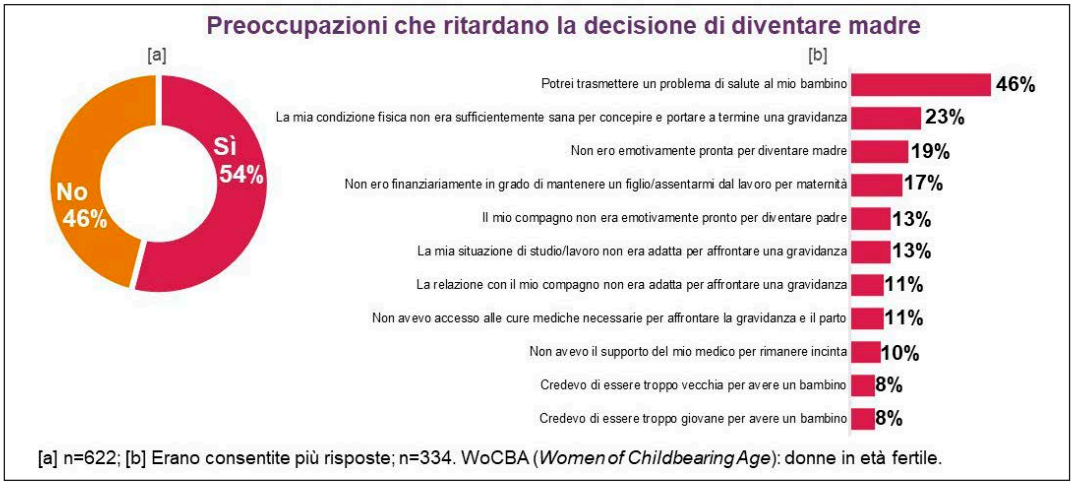
A. Tincani[1], P. Taylor[2], R. Fischer-Betz[3], C. Ecoffet[4], E. Chakravarty[5]
[1]Università degli Studi di Brescia; [2]Botnar Research Centre, Oxford, United Kingdom; [3]University Hospital, Düsseldorf, Germany; [4]U.C.B. Pharma, Brussels, Belgium; [5]Oklahoma Medical Research Foundation, Oklahoma City, USA

Scopo del lavoro. Acquisire informazioni sulle prospettive delle donne con malattie reumatiche croniche (CRD) sulla gestione delle malattie e della gravidanza, e valutare se l'attuale pratica clinica fornisce un adeguato supporto.
Materiali e Metodi. È stata condotta una survey su donne in età fertile (18-45 anni) affette da CRD moderata/grave incinte o con una gravidanza negli ultimi 2-5 anni, residenti in Europa, USA, Giappone.
Risultati. Le donne (622/1052) affette da artrite reumatoide, n=298; spondiloartrite assiale, n=182; artrite psoriasica, n=142, risiedevano in Europa (n=306), USA (n=293), Giappone (n=23). L'87% delle pazienti era affetta da CRD moderata e il 49% aveva pianificato l'ultima gravidanza. Il 46% delle pazienti si era rivolto a un clinico prima della gravidanza, tra queste il 53% si era rivolto a un reumatologo (Fig. 1). Sebbene le linee guida raccomandassero la pianificazione familiare/gravidanza con donne affette da CRD, il 69% delle pazienti aveva dovuto iniziare la discussione su tali argomenti con il clinico. Il 54% delle pazienti aveva ritardato la decisione di diventare madre; la paura principale era trasmettere la malattia al nascituro (Fig. 2). Il 32% delle pazienti aveva riferito un controllo inadeguato dell'attività di malattia durante la gravidanza; il 51% un miglioramento della malattia, il 22% un peggioramento. L'82% delle pazienti si era rivolto a un ostetrico/ginecologo nei vari trimestri; il 68% a un reumatologo (Fig. 1), il 65% aveva ricevuto un trattamento condiviso tra i vari clinici. L'interruzione del trattamento durante la gravidanza era dovuto al timore di arrecare danno al feto (78%). Tra le 113 pazienti trattate con anti-TNF, il 22% aveva arbitrariamente interrotto il tratta-

Figura 1 - Gli ostetrici/ginecologi sono i principali operatori sanitari consultati durante la gravidanza.



Figura 2 - Le donne in età fertile affette da malattie reumatiche croniche sono preoccupate per la gravidanza.



mento all'inizio/durante la gravidanza, mentre il 47% aveva interrotto il trattamento dietro consiglio clinico. Sebbene l'89% delle pazienti avesse parlato dell'allattamento al seno con un clinico (ostetrici/ginecologi i più influenti), il 66% delle madri si è sentito nella posizione di dover scegliere tra trattamento e allattamento al seno. Sebbene le informazioni fornite dai clinici fossero complessivamente soddisfacenti, le pazienti continuavano ad avvertire la mancanza di informazioni sull'impatto delle decisioni relative al trattamento su gravidanza (38%) e allattamento al seno (24%).

Conclusioni. Nonostante le raccomandazioni sul trattamento, le donne con CRD continuano ad avere paure e pregiudizi verso la maternità a causa della mancanza di indicazioni e informazioni coerenti su pianificazione familiare, gravidanza e allattamento al seno. I risultati della survey suggeriscono che le decisioni da parte delle donne di ritardare la gravidanza e interrompere il trattamento possono essere collegate alla necessità di una maggiore consapevolezza sulle opzioni di gestione della malattia per ottimizzare gli esiti della gravidanza. L'accesso a queste informazioni, la consulenza di specialisti e ostetrici/ginecologi nella fase iniziale della pianificazione della gravidanza e un piano terapeutico condiviso potrebbero aiutare a prevenire decisioni non necessarie.

Keywords: *Spondiloartrite assiale, Artrite reumatoide, Artrite psoriasica.*

EFFICACIA DEL TRATTAMENTO SEQUENZIALE ANTI-CD20-ANTI-BLYS IN UNA PAZIENTE CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO DI DIFFICILE GESTIONE

P243

G. Tanti, L. Petricca, M.R. Gigante, A. Paglionico, V. Varriano, G. Ferraccioli, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una malattia infiammatoria cronica sistemica a patogenesi autoimmune caratterizzata da manifestazioni cliniche eterogenee che può interessare vari apparati con differenti gradi di severità. Le terapie utilizzate e le conseguenze della malattia possono portare a complicanze infettive o di altra natura e a compromissioni d'organo che complicano ulteriormente la gestione terapeutica. Scopo del lavoro è stato descrivere un caso complicato di paziente affetta da LES a prevalente coinvolgimento articolare non responsivo alle terapie convenzionali.
Caso Clinico. Donna italiana di 48 anni, con diagnosi di LES dall'età di 19 anni, secondo i criteri ACR 1997, per la presenza di anticorpi antinucleo (ANA 1:1280, pattern omogeneo), anticorpi anti-dsDNA, linfopenia (800/mm^3), anemia emolitica, artralgie e inoltre riscontro di ipocomplementemia. Iniziava terapia steroidea (Prednisone 25 mg/die a scalare) e Idrossiclorochina, poi sospesa per retinopatia.
Nel 1993, per lo sviluppo di due episodi di trombosi venosa profonda agli arti inferiori e riscontro di triplice positività per anticorpi anti-fosfolipidi (APL) si poneva diagnosi di sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi in LES, trattata con eparina e successivamente terapia antiaggregante.
Nel 2004 comparsa di insufficienza renale con sedimento indicativo di nefrite (proteinuria 24 h 1.3 g). Mai sottoposta a biopsia renale per piastrinopenia persistente e resistente alle terapie. Effettuate quindi terapie con Ciclosporina e Azatioprina e poi con cicli di Ciclofosfamide fino a 9 g cumulativi.
Nel 2007 e 2008 la paziente ha presentato due episodi di ischemia miocardica acuta trattati con posizionamento di stent e un episodio di ischemia cerebrale per cui iniziava TAO.
Ha inoltre progressivamente sviluppato poliartrite asimmetrica con interessamento di entrambi i polsi e delle articolazioni MCF e IFP delle mani con un quadro clinico simil-reumatoide e con prolungata rigidità mattutina. L'esame obiettivo e quello radiografico hanno mostrato deformità delle mani con sub-lussazione delle falangi prossimali in senso ulnare e la presenza di alcune lesioni pseudoerosive a livello delle MCF. FR ed ACPA negativi.
Per la persistente attività di malattia (artrite di mani, polsi e ginocchia) e la positività ad elevato titolo degli APL, iniziava nel 2006 terapia con Rituximab 1g (secondo schema utilizzato per l'Artrite Reumatoide), ripetuto a 6 mesi, poi annualmente con risposta parziale.
Per il peggioramento dell'artrite nell'aprile del 2016 veniva iniziata terapia con Belimumab (10 mg/kg/mese) proseguendo cicli di terapia annuale con Rituximab, con cui si è assistito ad un netto miglioramento del quadro clinico articolare, normalizzazione dei valori del complemento e delle alterazioni ematologiche (anemia, linfocitopenia e piastrinopenia). Si segnalano alcuni episodi infettivi delle alte vie aeree risolti con antibiotici.
Conclusioni. La terapia sequenziale Rituximab - Belimumab può rappresentare una valida alternativa nella gestione di casi complicati di Lupus Eritematoso Sistemico.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Coinvolgimento articolare, Rituximab-Belimumab.*

GESTIONE DI UN PAZIENTE AFFETTO DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO IN OVERLAP CON PEMFIGOIDE BOLLOSO

P244

L. Petricca, M.R. Gigante, G. Tanti, A. Paglionico, V. Varriano, S. Perniola, G. Ferraccioli, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore

Scopo dello Studio. Descrizione del caso clinico di un paziente affetto da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) a prevalente coinvolgimento renale in overlap con Pemfigoide Bolloso (PB) con raggiungimento di remissione clinica al trattamento sequenziale Rituximab-Belimumab.

Caso Clinico. Uomo, 51 anni, nazionalità italiana. Marzo 2010: diagnosi di Connettivite Indifferenziata per: fenomeno di Raynaud, artralgie, positività ANA 1:160 fine speckled e anticorpi antifosfolipidi (aPL), lieve ipocomplementemia. Iniziava Idrossiclorochina 400 mg/die e ASA. Febbraio 2011: comparsa di lesioni cutanee bollose diffuse non associate ad esposizione solare; la biopsia cutanea di una lesione del tronco definiva un quadro istologico caratteristico per PB e si iniziava terapia topica steroidea. Seguivano comparsa di edema periorbitario, edemi improntabili agli arti inferiori con riscontro di proteinuria (6.2 gr/24 h). Eseguita biopsia renale: quadro istologico compatibile con glomerulonefrite diffusa membranosa associata a moderata ipercellularità mesangiale, Classe V ISN/RPS, 2003. Effettuata diagnosi di LES (interessamento renale, artralgie, positività di ANA e aPL, consumo del complemento) e iniziata terapia con boli di steroide, proseguito per os (prednisone 1 mg/kg/die a scalare), Micofenolato Mofetile (MMF) 2000 mg/die, ACE inibitori, con remissione del quadro renale e cutaneo. Febbraio 2013: alla sospensione dello steroide ricomparsa di proteinuria (2.5 gr/24 h) e riacutizzazione del PB. Ripetuta biopsia renale che confermava la classe istologica, e biopsia cutanea che documentava un quadro istologico misto di vasculite leucocitoclasica e PB. Veniva ripetuto ciclo di steroide ed incrementato il dosaggio del MMF a 3000 mg/die. Dicembre 2014: per flare proteinurico (3 gr/24 h) e peggioramento del PB si iniziava terapia B depletiva (Rituximab) in associazione al MMF con parziale e transitorio beneficio. Venivano effettuate dapprima terapia di combinazione MMF e Tacrolimus poi sospeso per edema periorbitario con rash del volto, poi MMF e Ciclosporina anche quest'ultima sospesa per gli stessi eventi avversi. Dicembre 2015 e luglio 2016: ritrattamento con Rituximab con parziale risposta clinica. Dicembre 2016: per la persistenza di ipocomplementemia, proteinuria (3 gr/24) e delle lesioni da PB, si iniziava terapia con Belimumab (10 mg/kg come da schema terapeutico) in associazione al MMF 2000 mg/die e a basse dosi di prednisone 10 mg/die a scalare con progressivo miglioramento del quadro clinico. Alla 24esima settimana di terapia il paziente ha presentato risoluzione del quadro cutaneo e scomparsa della proteinuria con mantenimento della remissione clinica completa (SLEDAI-2K=0) sino alla 52ª settimana di follow-up, arrivando anche a sospensione dello steroide.

Conclusioni. Questo caso clinico suggerisce la terapia sequenziale Rituximab-Belimumab come valida opzione al trattamento di manifestazioni del LES resistenti alla terapia convenzionale e con Rituximab, e la possibile efficacia sulle manifestazioni da PB. A nostra conoscenza, non vi sono al momento altri casi descritti in letteratura di paziente con PB trattati con Belimumab.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Pemfigoide bolloso, Belimumab.*

USO DEI PARAMETRI EMOCROMOCITOMETRICI NELLA VALUTAZIONE DI ATTIVITÀ DELLA MALATTIA LUPICA NAÏVE AL TRATTAMENTO CON DMARDs SINTETICI E BIOLOGICI

P245

V. D'Abrosca[1], E. Pinotti[2], C. Romano[2], G. Cuomo[2], S. Stisi[1]
[1]Azienda Ospedaliera Gaetano Rummo, Benevento; [2]Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Tra le alterazioni ematologiche caratterizzanti il Lupus Eritematoso Sistemico (LES), è stata da più autori osservata una modifica del rapporto tra neutrofili e linfociti (NLR) e tra piastrine e linfociti (PLR). Tali indici hanno dimostrato un ruolo come predittori del rischio cardiovascolare, marcatori di infezione attiva e di attività di malattia nel LES ed in diverse patologie autoimmuni. Recentemente, inoltre, è emerso il possibile ruolo del NLR e del PLR come marcatori di risposta al trattamento con farmaci biologici nelle artriti croniche. Scopo del nostro lavoro è valutare il ruolo di NLR e PLR nei pazienti affetti da LES che vengono sottoposti ad un nuovo trattamento con csDMARDs o bDMARDs.
Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente le cartelle cliniche dei pazienti affetti da LES (Criteri SLICC 2012) che hanno intrapreso una nuova terapia con un csDMARDs, per la presenza di manifestazioni maggiori di malattia, o con Belimumab, per persistente elevata attività della malattia (SLEDAI maggiore 6) nonostante la terapia convenzionale. Per tutti i pazienti sono stati rilevati i parametri clinico-epidemiologici, complementemia, VES ed emocromo prima di intraprendere la nuova terapia, sul quale è stato calcolato il NLR ed il PLR.
Risultati. Sono stati analizzati 28 pazienti (23 F e 5 M) provenienti da 2 centri reumatologici campani; di questi, 13 (46%) hanno intrapreso terapia con un csDMARDs e 15 (54%) con Belimumab. Le caratteristiche clinico epidemiologiche dei pazienti ed i principali parametri laboratoristici sono descritte in tabella I.

Tabella I - Caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti arruolati.

	N=28
Maschi/femmine	5/23
Età, anni, mediana (range)	42.5 (18-73)
C3, mg/dl	81.5±26.5
C4, mg/dl	12.09±8.8
Pz ANA+ (%)	24/28 (86)
Pz anti dsDNA + (%)	14/28 (50)
VES, mm/Ih	49±30
GB (n cellule/µl)	5260±2030
Neutrofili (n cellule/µl)	3470±1930
Linfociti (n cellule/µl)	1315±630
Piastrine (n cellule/µl)	229571±87600
NLR	3.59±3.6
PLR	0.22±0.13

I risultati sono espressi come media ±DS, dove non altrimenti specificato

Tabella II - Confronto tra le principali caratteristiche clinico-laboratoristiche dei pazienti arruolati suddivisi in base al trattamento intrapreso.

	csDMARDs naive N=13	**bDMARDs naive N= 15**	**p**
Maschi/femmine	1/12	4/11	0.23
Età, mediana (range)	53 (27-73)	39 (18-64)	**0.02**
Pz ANA+ (%)	11/13	13/15	0.53
Pz anti dsDNA + (%)	4/13	10/15	0.13
C3, mg/dl	81.28±24	81.68±29	0.96
C4, mg/dl	10.64±8.16	13.35±9.5	0.43
VES, mm/Ih	44.8±27	53±32.9	0.47
GB (n cellule/µl)	5503±2259	5048±1864	0.56
Neutrofili (n cellule/µl)	3845±2381	3145±1444	0.34
Linfociti (n cellule/µl)	1136±439	1465±739	0.16
Piastrine (n cellule/µl)	217000±101500	240666±76154	0.49
NLR	4.61±3.7	2.71±1.9	0.17
PLR	0.24±0.16	0.20±0.11	0.47

I risultati sono espressi come media ±DS, dove non altrimenti specificato

Nella intera coorte il NLR (media±DS,3.59±3.6) ed il PLR (media ±DS,0.22±0.13) risultano fortemente correlati tra loro (r=0.58; IC 0.3-0.8; p=0.0008). Inoltre, NLR è correlato positivamente con il numero totale di leucociti (r=0.6; IC 0.3-0.8; p=0.0006) mentre il PLR è correlato positivamente con la VES (r=0.38; IC 0.13-0.66; p=0.043). Non sono emerse correlazioni con gli altri parametri clinico-laboratoristici.
Nel confronto tra i pazienti csDMARDs naive e bDMARD naive è emerso che i primi sono significativamente più anziani (53 vs 39 anni, p=0.02), tuttavia non vi è differenza tra gli indici ematologici considerati (Tab. II). Il Belimumab è stato intrapreso in monoterapia in 2 (13%) pazienti, mentre è stato associato alle precedenti terapia in 13 (86%) (7 idrossiclorochina, 3 azatioprina, 3 micofenolato).

Conclusioni. IL NLR ed il PLR sono dei parametri ematologici che hanno trovato spazio la semplicità di calcolo, l'ampia diffusione dell'emocromo ed il fatto di non essere influenzati da situazione patologiche quali la disidratazione.
I dati della nostra coorte confermano che sono indici fortemente collegati allo stato infiammatorio del paziente, come dimostra la correlazione con VES e leucociti totali, mentre non sono influenzati dai precedenti trattamenti con immunosoppressori e/o immunomodulanti. Il nostro studio, tuttavia, ha il limite di non considerare il ruolo confondente di altri farmaci sull'emocromo.

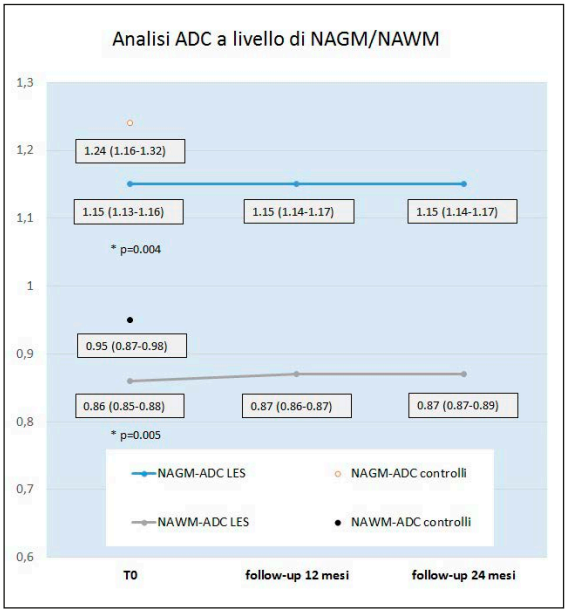
Keywords: *Indici ematologici, Belimumab, Pazienti naive.*

RIDUZIONE DELLA DIFFUSIVITÀ CEREBRALE NEI PAZIENTI CON LUPUS ALL'ESORDIO: UNO STUDIO PILOTA CASO-CONTROLLO E PROSPETTICO DI CO-REGISTRAZIONE CON RM ENCEFALO CONVENZIONALE E SEQUENZE PESATE IN DIFFUSIONE E PERFUSIONE

P246

E. Silvagni[1], A. Revenaz[2], A. Bortoluzzi[1], E. Groppo[3], M. Padovan[1], G. Stecca[1], M. Borrelli[2], S. Ceruti[2], E. Fainardi[4], M. Govoni[1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna Ferrara, Dipartimento di Scienze Mediche, Ferrara; [2]Unità di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliero Universitaria S. Anna Ferrara, Dipartimento di Neuroscienze, Ferrara, [3]Unità di Neuroriabilitazione, MS Center, Fondazione Don Gnocchi, Milano; [4]Unità di Neuroradiologia, Dipartimento di Scienze Sperimentali e Cliniche Biomediche, Università di Firenze

Scopo del lavoro. Valutare le differenze tra pazienti con LES all'esordio, anche in assenza di evidenti manifestazioni neuropsichiatriche (NP), e controlli sani in una coorte monocentrica, utilizzando dati derivati dalla co-registrazione di Risonanza Magnetica cerebrale convenzionale (cRM) e sequenze pesate in diffusione (DWI) e perfusione (PWI). Obiettivo secondario: valutare la variazione nel follow-up a breve termine.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti con diagnosi recente di LES (<24 mesi) ed età inferiore a 55 anni, in un singolo centro reumatologico di terzo livello (01/05/2013-30/06/2015).
Per ognuno sono state eseguite cRM, DWI, PWI (1.5 Tesla Philips "Signa Achieva") al basale e dopo 12 e 24 mesi. I dati sono stati analizzati utilizzando un sistema di misurazione semi-automatico ("Diffusion/Perfusion Project Suite", sviluppato per pazienti con Sclerosi Multipla) co-registrando i seguenti valori: coefficiente di diffusione apparente (ADC), flusso e volume ematici cerebrali (CBF, CBV), tempo di transito medio (MTT) a livello della sostanza bianca e grigia apparentemente normali (NAWM, NAGM) e delle lesioni.
Al basale e al follow-up sono stati registrati dati demografici, clinici, sierologici. Gli eventi NP sono stati attribuiti al LES secondo un algoritmo validato di attribuzione. Le analisi statistiche sono state effettuate comparando valori mediani (range interquartile, IQR) tra pazienti e controlli al basale e tra pazienti con e senza eventi NP (basale e follow-up). È stata eseguita una regressione non parametrica, cruda e aggiustata per le comorbidità (ipertensione, diabete, eventi cardiovascolari, dislipidemia, obesità).
Risultati. Sono stati analizzati 13 pazienti con LES all'esordio (età media 40.5 anni, deviazione standard DS 9.1; 12 donne, RM dopo un periodo medio di 238 giorni dalla diagnosi) e 10 controlli (età media 41.6, DS 10.2; 7 donne). 3 pazienti avevano un evento NP attribuito al LES precedente il basale (epilessia, ictus ischemico, multineuropatia), 5/13 avevano positività per anti-fosfolipidi. I valori medi (DS) di SLEDAI-2K e SDI erano rispettivamente 4.7 (3.3) e 0.6 (1.0); al termine del follow-up: SLEDAI-2K 3.1 (3.4), SDI 0.8 (1.5). Al basale i pazienti con LES avevano un maggior numero di lesioni e maggiore atrofia rispetto ai controlli. I valori mediani (IQR) al basale di ADC nella NAGM e NAWM erano 1.15x10-3 mm^2/s (1.13-1.16) e 0.86 (0.85-0.88) nei LES; 1.24 (1.16-1.32) e 0.95 (0.87-0.98) nei controlli (Fig. 1). La differenza mediana rimane significativa dopo aggiustamento per le comorbidità. I valori di ADC sono stabili nel follow-up longitudinale. Non vi erano differenze tra LES e sani nei parametri perfusionali, pur evidenziandosi una tendenza a valori inferiori di CBV/CBF e maggiori di MTT nei pazienti con eventi NP.



Conclusioni. Valori inferiori di ADC nella NAWM/NAGM potrebbero predire una maggiore suscettibilità all'ischemia nei pazienti con LES all'esordio, confermata dalle differenze perfusorie nei pazienti NP. Un follow-up più lungo può aiutare a caratterizzare meglio queste alterazioni della diffusività.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Risonanza magnetica cerebrale, Ischemia cerebrale.*

POSSIBILE RUOLO DELL'ESPOSIZIONE CRONICA A STAFILOCOCCO AUREUS NELLO SVILUPPO DI ALTERAZIONI IMMUNOLOGICHE E CORRELAZIONI CLINICHE; DESCRIZIONE DI UN CASO

P247

M. Saracco[1], R. Vitetta[1], A. Messuerotti[2], E. Marucco[1], C. Vitale[2], C. Lomater[1]
[1]S.S.D. Reumatologia Ospedale Mauriziano, Torino; [2]S.C. Nefrologia Ospedale Mauriziano, Torino

Introduzione. Riportiamo il caso di una paziente la cui presentazione pone l'accento sul possibile ruolo patogenetico di uno stimolo infettivo cronico nelle patologie immunomediate quali il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) in accordo con alcuni recenti riscontri in letteratura.
Descrizione. S.A. donna di 50 anni, giunta alla nostra attenzione nel 2014 già con diagnosi di granulomatosi con poliangioite (GPA) antiPR3+. Da metà degli anni '90 rinorrea e senso di ostruzione nasale associate ad artromialgie. Riscontro di ANCA-antiPR3+ e alla biopsia nasale di lembi infiammati di mucosa nasale e fungosità ulcerate di tessuto di granulazione, senza caratteri di specificità; posta diagnosi di GPA trattata con cicli di steroide e di cotrimossazolo, interrotto per allergia. Giunge presso il nostro centro per malessere, febbricola, otalgia, rinorrea ematica, xerofaringe e xerostomia in corso di PDN 10 mg/die; ematochimici: VES 83, PCR neg, ipergammaglobulinemia, C3 C4 nn, APL, ANCA, anti-DNA neg; ANA 1:640 granulare, anti SSA/SSB+++ RA test+. Sintomatologia regredita spontaneamente, indicato tapering steroideo che la paziente sospende autonomamente. Benessere fino a Novembre 2014 quando ricomparsa di rino-faringiti e bronchiti recidivanti trattate con antibioticoterapia dal Curante. Torna a valutazione clinica: riscontro di ampia erosione del setto nasale alla rinoscopia e ripetute positività per Stafilococco Aureus (MRSA) al tampone nasale; ANCA neg. Scarsa aderenza al follow-up. Nel corso del 2017 nuovamente malessere, faringodinia, otalgia, febbricola, artralgie e addominalgia progressivamente ingravescenti fino alla comparsa di edemi arti inferiori, ipertensione arteriosa e scollamento pericardico. Al controllo sierologico ANA > 1/640, antiDNA 528/IFI ++, anti SSA/SSB, antiRNP ed antiSm +++, C3 C4 consumati, anemia e leucopenia, proteinuria. ANCA neg, MRSA+ al tampone nasale. Alla biopsia renale glomerulonefrite lupica classe 3(A). Posta diagnosi di LES ed impostata terapia con Ciclofosfamide.
Risultati. Sebbene siano segnalati in letteratura casi di sindrome overlap tra LES e vasculiti ANCA associate (in genere anti-MPO) è verosimile che l'iniziale diagnosi di GPA non corrispondesse alla realtà. L'unico elemento costante risulta il quadro flogistico cronico con sintomatologia rino-faringitica associata ad infezione da Stafilococco Aureo mai eradicato. Da anni è nota l'associazione tra vasculite ANCA+ e lo stato di portatore nasale di infezione stafilococcica, ma per quanto riguarda la patologia lupica non è stata finora individuata nessuna correlazione certa con un processo infettivo scatenante.
Nel 2016 è stata comunque dimostrata in una coorte italiana di pazienti affetti da LES l'associazione tra colonizzazione da S. Aureo ed un fenotipo di malattia caratterizzato da coinvolgimento renale all'esordio e uno spettro anticorpale più eterogeneo, analogo al caso descritto.
Conclusioni. Il riscontro di un tampone nasale positivo per Stafilococco Aureo dovrebbe indurre a ricercare una precoce eradicazione batterica non solo nei pazienti affetti da GPA, al fine di ridurre l'esposizione del paziente ad uno stimolo flogistico e antigenico cronico.

Keywords: *Anca, Stafilococco aureo, Glomerulonefrite.*

PREVALENZA DI RESISTENZA ALLA PROTEINA C ATTIVATA E ANTICORPI ANTI-PROTEINA C NEL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P248

G.A. Ramirez[1], D.A. Isenberg[3,4], H. Cohen[5,6], M. Efthymiou[5]

[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]IRCCS Ospedale San Raffaele, U.O. Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano; [3]Centre for Rheumatology, Division of Medicine, University College London, London, United Kingdom; [4]Department of Rheumatology, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom; [5]Haemostasis Research Unit, Department of Haematology, University College London, London, United Kingdom; [6]Department of Haematology, University College London Hospitals NHS Foundation Trust, London, United Kingdom

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia autoimmune caratterizzata da un elevato rischio cardiovascolare. Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) rappresentano un significativo fattore di rischio trombotico e la sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) costituisce una frequente comorbidità nei pazienti affetti da LES. La proteina C della cascata coagulativa svolge un ruolo antinfiammatorio e antitrombotico fondamentale e studi precedenti suggeriscono che anticorpi anti-proteina C (aPC) si associno a resistenza alla proteina C attivata (APCR) e grave fenotipo trombotico in APS. Il ruolo della APCR e degli aPC nel LES è invece poco conosciuto e rappresenta pertanto l'ambito di indagine del presente studio (tuttora in corso).

Metodi. Sono stati arruolati 61 pazienti affetti da LES, suddivisi come segue: pazienti con APS e trombosi (APS; n=15), con aPL ma senza storia di trombosi (aPL+/T-; n=17), senza aPL- con storia di trombosi (aPL-/T+; n=8), senza aPL- e senza storia di trombosi (aPL-/T-; n=21). I soggetti con trombofilia ereditaria sono stati esclusi. I livelli di aPC sono stati misurati tramite in-house ELISA, l'APCR tramite test di generazione di trombina (TGT) come percentuale di inibizione del potenziale endogeno di trombina in presenza di proteina C attivata esogena (rhAPC) o di Protac (attivatore specifico della proteina C endogena).

Risultati. La prevalenza di APCR era del 44% (APS: 53%, aPL+/T-: 47%, aPL-/T-: 48%, aPL-/T+-: 25%; p=NS). I livelli di aPC erano più alti nei pazienti aPL+ che negli aPL- (36,7 vs 26,1 U/ml; p=0,04). La positività per aPC si associava ad APCR con rhAPC (p=0,01) e con proteina C endogena + Protac (p<0,001). La prevalenza di APCR era simile tra aPL+ (54%) e aPL- (45%). La resistenza a rhAPC era correlata con la resistenza alla proteina C endogena + Protac (p=0,02), ma meno frequente di quest'ultima (30% vs 48%), soprattutto nei pazienti aPL- (13,8% vs 43,8% negli aPL+ p=0,01). Non emergevano correlazioni significative con BILAG-2004, SLEDAI-2K o con altre variabili cliniche o demografiche, con l'eccezione di un'associazione negativa tra APCR e aPC rispetto ad una storia di rash o sierosite (p=0,01 e p=0,02 rispettivamente).

Conclusioni. I livelli di aPC e la APCR con rhAPC erano più alti nei pazienti aPL+ che in quelli aPL-. Gli aPC sono stati rilevati in un significativo numero di pazienti affetti da LES indipendentemente dalla positività per aPL e sono stati associati ad APCR in vitro. Negli aPL- la resistenza all'attivazione della proteina C endogena era più frequente rispetto all'APCR con rhAPC, suggerendo un prevalente difetto nel processo di attivazione della proteina C stessa. Modelli clinico-fisiopatologici basati sul profilo degli aPC e sulla misura dell'APCR via TGT potrebbero costituire nuovi strumenti per la stratificazione dei pazienti con LES in base al rischio trombotico, indipendentemente dai classici fattori di rischio cardiovascolare e dagli aPL.

Keywords: *Proteina C, Trombosi, Anticorpi.*

LA DISFUNZIONE ENDOTELIALE IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO SENZA FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE: STUDIO DELLE ALTERAZIONI MICROVASCOLARI E DELLE CELLULE T CD3+CD31+CXCR4+ CIRCOLANTI

P249

S. Piantoni[1], M. Fredi[1], M. Taraborelli[2], A. Carlotti[1], R. Ferizi[3], E. Sciatti[3], I. Bonadei[3], P. Airò[1], M. Metra[3], A. Tincani[1], F. Franceschini[1], E. Vizzardi[3], I. Cavazzana[1]

[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; [2]U.O. Medicina Interna, Ospedale Mellino Mellini, Chiari, Brescia; [3]U.O. Cardiologia, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. La disfunzione endoteliale (DE) è considerata una dei segni caratteristici della malattia cardiovascolare (MCV) in fase "early". In un precedente studio, avevamo dimostrato che la disfunzione endoteliale era presente nel 40% dei casi in una coorte di pazienti con lupus eritematoso sistemico (LES) senza MCV, né fattori di rischio CV noti. La DE era stata rilevata con tonometria arteriosa periferica. Lo scopo dello studio è quello di analizzare la morfologia del microcircolo digitale utilizzando la capillaroscopia periungueale e di dosare le cellule T angiogenetiche circolanti (CD3+CD31+CXCR4+), considerate un nuovo marcatore di attivazione endoteliale, in tali pazienti con LES e DE, al fine di determinare la presenza di marcatori preclinici di MCV.
Materiali e Metodi. 19 pazienti con LES, con una durata di malattia inferiore a 5 anni e bassa attività di malattia senza MCV, né fattori CV noti (diabete, malattia renale conica, ipertensione arteriosa, fumo, ipercolesterolemia e obesità) sono stati arruolati. Ogni paziente e un rispettivo controllo per ciascuno, di pari età e genere, sono stati sottoposti a videocapillaroscopia periungueale e dosaggio delle cellule T angiogenetiche circolanti.
Risultati. I pazienti con LES hanno mostrato una più alta frequenza di alterazioni videocapillaroscopiche rispetto ai sani ($p<0.0001$), in termini di basso numero di capillari/mm e una maggiore distanza intercapillare. Tali anomalie sono state riscontrate nel 100% dei pazienti con LES e DE e nel 66.7% dei pazienti senza disfunzione. I pazienti lupici mostravano un ridotto numero assoluto di cellule CD3+ (p: 0.003), rispetto ai controlli. I pazienti con DE avevano inoltre una maggiore percentuale di cellule T angiogenetiche rispetto ai pazienti senza DE (p 0.07) e rispetto ai sani (p: 0.05). I pazienti con LES e alterazioni videocapillaroscopiche mostravano valori percentuali significativamente più bassi di cellule CD3+ (p: 0.007) rispetto ai pazienti senza alterazioni. Tuttavia, presentavano una maggiore % di T angiogenetiche (16.4 vs 5.8% dei CD3+, p: 0.06).
Conclusioni. Le alterazioni microvascolari, rilevate attraverso la videocapillaroscopia e associate ad aumentati livelli di T angiogenetiche, sono frequenti nei pazienti con LES di breve durata, senza MCV, né fattori di rischio CV noti, in un momento di bassa attività di malattia ma in presenza di DE rilevata con tonometria arteriosa periferica.

Keywords: *Disfunzione Endoteliale, Videocapillaroscopia, Cellule T CD31+CXCR4+.*

I LIVELLI BASALI DI BAFF O APRIL SONO PREDITTORI INDIPENDENTI DELLA RISPOSTA SLEDAI DOPO 12 MESI DI TRATTAMENTO CON BELIMUMAB IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO REFRATTARIO

P250

S. Piantoni[1], L. Andreoli[1], T. Lowin[2], R. Kumar[1], F. Regola[1], P. Airò[1], F. Franceschini[1], A. Tincani[1], G. Pongratz[2]
[1]U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia; [2]Rheumatology Department and Hiller Research Center for Rheumatology, University Hospital Düsseldorf, Düsseldorf, Germany

Scopo del lavoro. Belimumab, un anticorpo monoclonale anti-BlyS (B lymphocyte stimulator), è usato nella terapia del lupus eritematoso sistemico (LES) refrattario. Gli studi clinici hanno dimostrato che i pazienti con LES con anticorpi anti-dsDNA positivi e livelli ridotti di C3 e/o C4 sono quelli che rispondono meglio alla terapia. Il nostro studio ha come obiettivo la valutazione dei predittori di risposta al belimumab in una coorte di pazienti lupici seguiti presso il nostro centro.
Materiali e Metodi. Ventuno pazienti che hanno ricevuto belimumab endovena a regime standard (10 mg/kg al giorno 0-15-30 e poi ogni 4 settimane) sono stati arruolati. Gli anticorpi anti-dsDNA sono stati testati con metodica Farr e le frazioni complementari C3/C4 con metodica nefelometrica. I biomarcatori appartenenti alla famiglia del TNF-alpha e correlati all'attività B cellulare (BAFF, APRIL, sBCMA, sCD40L, sTACI, TWEAK) sono stati testati con metodica ELISA. Tutti i parametri di laboratorio sono stati valutati al tempo basale e ogni 6 mesi. L'attività di malattia è stata calcolata con indice SLEDAI-2K. L'analisi statistica è stata effettuata con il programma SPSS.
Risultati. I pazienti arruolati erano 2 uomini e 19 donne con un'età mediana (25th-75th percentile) di 38 (31-42) anni. La durata di malattia al momento dell'inizio della terapia con belimumab era di 12 (8-19) anni. Lo SLEDAI-2K score al basale era di 6 (4-9), il livello di anti-dsDNA era di 26 (11-99) UI/ml, e i livelli di C3 e C4 erano di 72 (56-86) e 9 (7-15) mg/dL, rispettivamente.
Tutti i parametri della famiglia del TNF mostravano una correlazione forte/moderata tra loro (valori di r andavano da 0.543 a 0.989, $p<0.01$). I livelli sierici basali di BAFF e APRIL erano i predittori più robusti della riduzione relativa dell'indice SLEDAI dopo 12 mesi di trattamento (modello non corretto: BAFF and APRIL $p<0.001$; modello corretto per età, numero dei globuli bianchi, valore di PCR e SLEDAI-2K iniziali: BAFF $p=0.015$; APRIL $p=0.019$). Diversamente, i livelli di C3, C4, anti-dsDNA, e di SLEDAI-2K iniziali erano meno forti nel predire il cambiamento dell'indice SLEDAI dopo 12 mesi di trattamento con belimumab (modello non corretto: C3 $p=0.410$; C4 $p=0.778$; anti-dsDNA $p=0.412$) in questa coorte di pazienti selezionati per la terapia.
Conclusioni. In questa coorte di pazienti con LES refrattario che rispondevano ai criteri di selezione per l'inclusione al trattamento con belimumab, i livelli basali di BAFF e APRIL si sono dimostrati essere i più forti predittori indipendenti di risposta al trattamento. Dunque, la valutazione di BAFF e APRIL potrebbe essere utile per stimare la risposta nei pazienti selezionati per la terapia con belimumab.

Keywords: *Anti-BlyS, Biomarcatori, Lupus eritematoso sistemico.*

RESOLVIN D1, A SPECIALIZED PRO-RESOLVING MEDIATOR, AS A POTENTIAL BIOMARKER IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PRELIMINARY RESULTS

P251

L. Navarini[1], T. Bisogno[2,3], D.P.E. Margiotta[1], A. Piccoli[3], S. Angeletti[4], M. Ciccozzi[4], M. Maccarron[3,5], A. Afeltra[1]

[1]Unit of Allergology, Immunology and Rheumatology, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma; [2]Endocannabinoid Research Group, Institute of Biomolecular Chemistry, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pozzuoli, Napoli; [3]Unit of Biochemistry and Molecular Biology, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma; [4]Unit of Clinical Laboratory Science, Department of Medicine, Università Campus Bio-Medico di Roma; [5]Laboratory of Lipid Neurochemistry, European Center for Brain Research/Santa Lucia Foundation, Roma

Aim. Patients with SLE show a deranged lipid metabolism, which can contribute to the immunopathogenesis of the disease and to the accelerated atherosclerosis. Resolvin D1 (RvD1), a product of the metabolism of the omega-3 polyunsaturated fatty acid docosahexaenoic acid (DHA), acts as a specialized pro-resolving mediator which can contribute to restore the homeostasis in inflamed tissues. The present study aims at evaluating plasma levels of RvD1 in patients with SLE and healthy subjects, investigating its potential role as a biomarker of SLE and assessing its relationship with disease activity and laboratory parameters.

Methods. Thirty patients with SLE and thirty age- and sex-matched healthy subjects (HS) have been consecutively recruited at Campus Bio-Medico University Hospital. At enrolment, antinuclear antibodies (ANA), anti-dsDNA, erythrosedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) C3 and C4 levels has been assessed with conventional laboratory tests. In SLE cohort, disease activity has been measured with the Safety of Estrogens in Lupus Erythematosus National Assessment – SLE Disease Activity Index (SELENA-SLEDAI) and the British Isles Lupus Activity Group (BILAG), while organ damage has been evaluated with the SLICC / America College of Rheumatology (ACR) Damage Index (SDI). RvD1 plasma levels were measured by ELISA according to manufacturer's protocol (Cayman Chemical Co.). RvD1 levels were compared using Mann-Whitney test. Discriminatory ability for SLE has been evaluated by the area under the ROC curve.

Results. Demographic, clinical and laboratory characteristics of patients with SLE and HS are summarized in Tab. I. Patients with SLE showed lower levels of RvD1, 45.6 (35.5-57.4) pg/mL, compared to HS, 65.1 (39.43-87.95) pg/mL (p=0.0043), as reported in Figure 1. The ROC AUC was 0.71 (95% CI 0.578 to 0.82), as reported in Figure 2. Based on ROC and AUC analysis, the threshold value of RvD1 for the classification of SLE was <58.4 pg/mL, sensitivity 80% (95% CI 61.4-92.3) and specificity 63.3% (95% CI 43.9-80.1), likelihood ratio 2.2 (95% CI 1.3-3.6). Based on the cut-off value of 58.4 pg/mL, the odds ratio of SLE was 0.1522 (95% CI 0.0488-0.4742), p=0.0012.

SLE patients with low C4 levels (<0.1 g/L) had lower RvD1 plasma levels, 36.05 pg/mL (29.55-42.45), compared to patients with normal (>0.1 g/L) C4 levels of 52.2 pg/mL (43.4-61.8), p=0.0087, as reported in Figure 3. In SLE, no significant difference in RvD1 plasma levels has been found among patients with low (<0.9 g/L) and normal (>0.9 g/L) C3 levels.

Conclusions. The present preliminary study allows to hypothesize a dysregulation of DHA and thus RvD1 in patients with SLE, confirming the emerging role of bioactive lipids in this disease.

Keywords: *Resolvina D1, Lipidi bioattivi, Lupus eritematoso sistemico.*

Tabella I

	SLE (n=30)	HS (n=30)	p
Age (years)	39 (35-46.25)	40.5 (35-46.5)	ns
Sex (F/M)	29/1	29/1	
Anti-dsDNA positivity (N)	18	0	<0.0001
Hypocomplementemia C3 (N)	19	0	<0.0001
C3 (g/L)	0.69 (0.34-0.8)	1.01 (0.96-1.2)	0.0002
Hypocomplementemia C4 (N)	10	0	0.0008
C4 (g/L)	0.078 (0.03-0.115)	0.15 (0.1-0.225)	0.0039
No prednisone (N)	4	30	<0.0001
Prednisone ≤ 5 mg (N)	13	0	0.0003
Prednisone > 5 mg	13	0	0.0003
Immunosuppresants (N)	18	NA	
Hydroxychloroquine (N)	19	NA	
Low dose aspirin (N)	8	0	0.0046
SELENA SLEDAI	4 (2-6.75)	NA	
BILAG A	4	NA	
BILAG B	9	NA	
SDI	0.917 (0-1.04)	NA	

Figura 1

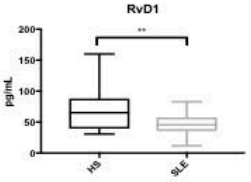


Figura 2

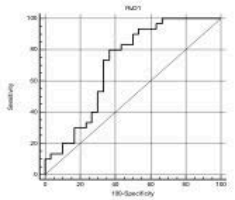
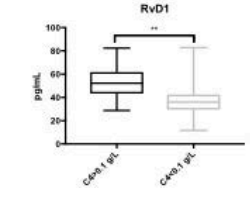


Figura 3



PREVALENZA DI RHUPUS IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: APPLICAZIONE DEI CRITERI ACR/EULAR 2010 PER LA CLASSIFICAZIONE DELL'ARTRITE REUMATOIDE

P252

F. Natalucci, F. Ceccarelli, C. Perricone, S. Truglia, F. Miranda, E. Cipriano, L. Massaro, L. Novelli, T. Colasanti, F.R. Spinelli, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti
Sapienza, Università di Roma

Obiettivo dello Studio. Si definisce Rhupus una sindrome da overlap tra Lupus eritematoso sistemico (LES) ed artrite reumatoide (AR). I dati della letteratura riportano una prevalenza variabile fra il 3 e il 5%. Occorre considerare che tale prevalenza deriva dall'applicazione dei criteri dell'American College of Rheumatology (ACR) del 1987. Nel 2010 sono stati proposti i nuovi criteri classificativi per AR ACR/EULAR. Scopo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza del Rhupus mediante l'applicazione dei nuovi criteri per AR in un'ampia coorte di pazienti affetti da LES con coinvolgimento articolare.
Materiali e Metodi. Abbiamo valutato pazienti affetti da LES in accordo ai criteri ACR 1997, giunti consecutivamente alla nostra osservazione che riferivano interessamento articolare da almeno 6 settimane.
Per tutti i pazienti sono state registrate le principali caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche ed è stato eseguito esame obiettivo reumatologico con la valutazione delle sedi articolari coinvolte (conta delle articolazioni dolenti e tumefatte). Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso per la determinazione di VES (mm/h), PCR (g/dl), anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA) e fattore reumatoide (FR). Sono stati quindi applicati i criteri classificativi ACR/EULAR 2010 per AR: in accordo con tali criteri, i pazienti con un punteggio maggiore o uguale a 6 sono stati classificati come affetti da AR.
Risultati. Abbiamo valutato 95 pazienti (M/F 7/88) con età mediana 47.5 (IQR 13.5) durata mediana di malattia 108 (171). Di questi 10 (10.5%) erano positivi per ACPA, 31 (32.6%) per FR. In accordo con i criteri ACR/EULAR del 2010, 16 pazienti pari al 16.8% potevano essere classificati come affetti da AR e poteva essere quindi formulata diagnosi di rhupus. I pazienti riclassificati come affetti da rhupus presentavano una prevalenza significativamente più alta degli anticorpi anti-dsDNA rispetto ai restanti pazienti (87.5% vs 64.4%; P=0.0002) e più bassi livelli sierici di C3/C4 (61.5% vs 45.9%; P=0.03). Al contrario, nessun paziente classificato come rhupus aveva presentato durante la storia di malattia episodi di sierosite rispetto al 16.9% dei restanti soggeti (P<0.0001).
Conclusioni. L'applicazione dei criteri ACR/EULAR del 2010, più sensibili rispetto a quelli ACR del 1987, consente di identificare una prevalenza di rhupus significativamente più alta rispetto a quanto precedentemente descritto. Nella nostra casistica la condizione di rhupus identifica un subset di malattia caratterizzato da positività per anti-dsDNA ed ipocomplementemia.

Keywords: *Rhupus, LES, AR.*

23 novembre 2018

P253 - P273 SESSIONE POSTER 15

VASCULITI SISTEMICHE

Moderatori:
F. Muratore (Reggio Emilia)*, F. Schiavon* (Padova)

NEUTROPHIL DEGRANULATION IN TAKAYASU ARTERITIS CORRELATES WITH CARDIOVASCULAR OUTCOME

P253

A.A. Manfredi, G.A. Ramirez, V. Canti, M. Baldini, E. Tombetti, B. Frascella, V. D'Alberti, P. Aiello, E. Baldissera, P. Rovere-Querini, A. Maseri, N. Maugeri
Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Background and Aims. Takayasu's arteritis (TA) is a prototypical systemic vasculitis of large vessels. Reliable biomarkers of activity and clinical outcome are not available. Complete depletion of the neutrophil enzyme, myeloperoxidase (MPO) transiently and selectively occurs in the very early phase of acute myocardial infarction as a consequence of interaction of blood neutrophils with activated platelets. Little is known on the contribution of neutrophils and platelets in TA vascular inflammation.
Materials and Methods. 95 subjects were studied including 21 patients with TA, 16 with giant cell arteritis (GCA), 12 with polymyalgia rheumatica (PMR), 14 with granulomatosis with polyangiitis (GPA) and 28 healthy donors that served as controls. Neutrophil MPO content, platelet P-selectin expression and High-Mobility Group B1 (HMGB1) content and platelet-derived microparticles were assessed by flow cytometry and MPO concentration on patients and controls plasma by ELISA. The in vitro actions of human P-selectin, HMGB1 and of microparticles from patients with TA and GPA on healthy neutrophils was also assessed in a separate sets of experiments in the presence or the absence of antibodies blocking P-selectin and HMGB1. TA patients were followed up for up to 59.8 months and cardiovascular events recorded.
Results. A trimodal distribution of MPO content, with the simultaneous occurrence of neutrophils with complete depletion, reduced and normal content of the enzyme was identified in 17/21 TA, in 3/14 GPA, 1/8 GCA, 0/4 EGPA, 0/10 PMR, 0/25 CSA patients and in 0/28 healthy controls (ANOVA, $F=15.22$, $p<0.0001$). Neutrophil MPO content and complete MPO depletion in TA inversely correlated with platelet P-selectin expression ($p<0.01$) and the fraction of HMGB1+ microparticles ($p<0.01$). The Kaplan Mayer analysis reveals that TA patients that had neutrophils with complete MPO depletion are at a significantly increased risk of ischemic complications during the follow up (long-rank =4.864, $p=0.027$, HR=36.15 abd CI-95%=0.15-7.51).
Conclusions. Neutrophils and platelets are activated in the venous blood of patients with TA. Paroxysmal neutrophils activation, leading to MPO depletion, is common and predicts the patients cardiovascular outcome.

Keywords: *Takayasu arteritis, Neutrophils, Innate immunity.*

IL TOCILIZUMAB COME SCELTA TERAPEUTICA NELLE VASCULITI DEI VASI DI GROSSO CALIBRO

P254

G. Righetti, F. Cacciapaglia, M. Giannotta, M. Giannini, F. Iannone
U.O. Reumatologia, Dipartimento Emergenze e Trapianto d'Organo, Bari

Scopo del lavoro. L'utilizzo del Tocilizumab, un anticorpo monoclonale anti IL-6, è stato recentemente approvato dalla FDA per la terapia dell'Arterite Gigantocellulare (AGC). Ciò è stato possibile sulla base dei risultati dello studio GIACTA, che ha mostrato come tale farmaco mantenga in modo più efficace la remissione della malattia nell'arco di un anno rispetto a un regime terapeutico esclusivamente steroideo di 6 o 12 mesi in soggetti con AGC di nuova diagnosi o recidivata. Il profilo citochinico della malattia suggerisce che l'IL-6 svolga un ruolo cruciale nella patogenesi di malattia: alti livelli sierici di IL-6 circolante correlano con l'attività di malattia. Evidenze sovrapponibili sono state riscontrate nella patogenesi dell'Arterite di Takayasu (AT); anche in quest'ultima infatti sono stati dimostrati alti livelli di IL-6 circolante; IL-6 è inoltre up-regolata nelle arterie infiammate. Lo scopo di questo lavoro è stato valutare l'effetto steroid-sparing del Tocilizumab nei pazienti effetti da AGC e AT afferenti alla nostra U.O. nell'arco di 12 mesi; ne è stata inoltre valutata l'efficacia nel mantenimento della remissione di malattia nello stesso arco di tempo, sulla base della valutazione degli indici di flogosi (VES e PCR) in assenza di sintomi clinici.
Materiali e Metodi. Sono state analizzate le caratteristiche di 9 pazienti, di cui 6 affetti da AGC e 3 affetti da AT, con una durata media di malattia al momento dell'inizio della terapia con Tocilizumab di 18 mesi. Abbiamo valutato la dose di steroide assunta da questi pazienti al baseline, a 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi; abbiamo in seguito analizzato le variazioni degli indici di flogosi (VES, PCR) al baseline, a 3 mesi, 6 mesi e 12 mesi. La differenza tra variabili continue è stata valutata secondo il metodo t-student, le variabili categoriche con il test di chi-quadro.
Risultati. La dose di steroide (prednisone equivalente) assunta si riduceva in maniera statisticamente significativa da una media di 22,3 mg/die a una media di 3,6 mg/die in 12 mesi. La VES mostrava una riduzione statisticamente significativa da una media di 59 mm/h a 11 mm/h in 12 mesi; la PCR mostrava infine una riduzione statisticamente significativa da una media di 16 mg/l a 5 mg/l in 12 mesi. Non sono stati rilevati flares di malattia nell'arco di un anno di osservazione. Tre pazienti su 9 hanno interrotto la terapia per la comparsa di eventi avversi (pancreatite emorragica, neutropenia, diarrea) suggerendo una buona safety del farmaco.
Conclusioni. Tocilizumab si è dimostrato efficace nel trattamento dell'AGC e nell'AT. La terapia con Tocilizumab ha permesso di ottenere un buon controllo della malattia, ha effetto steroid-sparing e ha indotto una riduzione degli indici di flogosi statisticamente significativa, dimostrando efficacia nel mantenimento della remissione di malattia in assenza di sintomi clinici nell'arco di 12 mesi.

Keywords: *Arterite gigantocellulare, Arterite di Takayasu, Tocilizumab.*

EMORRAGIA ALVEOLARE IN PAZIENTE CON CRIOGLOBULINEMIA MISTA: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P255

M. Bartocci, M. Piga, I. Cangemi, A. Cauli, A. Mathieu
Policlinico Universitario dell'A.O.U. Cagliari, U.O.C. di Reumatologia, Cagliari

La crioglobulinemia mista essenziale (CME) é una vasculite sistemica dei piccoli vasi caratterizzata dalla presenza di immunocomplessi crioprecipitabili che si manifesta con porpora cutanea, astenia ed artralgie. Il coinvolgimento sistemico può manifestarsi con glomerulonefrite rapidamente progressiva e neuropatia periferica. Presentiamo un caso di CME complicata da emorragia alveolare, rara condizione patologica caratterizzata da emottisi, anemia e ipossia.

Case Report. Donna, 73 anni, anamnesi personale di immunodeficienza comune variabile, diabete mellito tipo II, obesità III grado. Marzo 2017, diagnosi di CME esordita con astenia, febbre e porpora ortostatica non palpabile, trattata con prednisone 25mg/die con decalage a risoluzione del quadro. Dicembre 2017, ricovero per porpora agli arti inferiori, artrite delle articolazioni tibio-tarsiche, febbre in corso di broncopolmonite (vedi immagine1). Agli esami ematochimici: crioglobuline 2%, leucociti 2770/µl, linfociti 700/µl, IgG 297 mg/dl, Gamma 5,5%. Durante il ricovero comparsa di colecistite acuta, con ascesso peri-colecistico, trattata con terapia antibiotica per controindicazioni al trattamento chirurgico e risoluzione in 3 settimane. Contemporaneo aggravamento della CME con sindrome nefritica e insufficienza renale acuta (PA 180/100 mmHg, proteinuria 2,8g/24 h, clearence creatinina 30 ml/min), polineuropatia sensitivo-motoria a carico degli arti inferiori, edemi declivi improntabili e ipocomplementemia (C3:61 C4:1).

Il trattamento di prima linea con Ciclofosfamide e quello off-label con Rituximab erano controindicati per l'elevato rischio infettivo testimoniato da un nuovo episodio di broncopolmonite trattato con antibioticoterapia. Somministrate Immunoglobuline umane endovena (interrotte in seconda giornata per incremento delle gittate purpuriche) e boli di corticosteroidi a basso-medio dosaggio (dose cumulativa 1,5 g) senza sostanziale miglioramento del quadro. Nelle 2 settimane successive al riscontro di broncopolmonite, la paziente ha presentato nuove gittate purpuriche associate a sindrome nefritica (creatinina da 0,98 a 1,32 mg/dl, proteinuria 2,8 g/24 h e sedimento urinario attivo) fino alla comparsa di emottisi associata a dispnea improvvisa, ipossiemia (SpO2= 70-75% con mascherina Reservoir al 40%) e anemia (Hb 7 g/dl). Alla TC torace "plurime e sfumate aree di consolidazione del parenchima polmonare centrolobulare con aspetto ad 'albero in fiore' a livello dei lobi polmonari superiori ed inferiori bilateralmente" (vedi immagine 2). Trasferita per insufficienza respiratoria acuta nel reparto di Rianimazione, veniva sottoposta ad intubazione orotracheale, trattata con terapia di supporto (ventilazione meccanica), corticosteroidi (Urbason 20 mg/die) e plasmaferesi (interrotta al secondo ciclo per reazione avversa). La paziente è andata incontro ad exitus per insufficienza respiratoria e CID.

Conclusioni. L'emorragia alveolare è una condizione estremamente rara e frequentemente infausta. Nel caso in oggetto tale sindrome si è aggiunta ad un quadro già compromesso che impediva, per le severe comorbidità, un trattamento con immunosoppressori e boli di corticosteroidi ad alto dosaggio.

Keywords: *Crioglobulinemia mista, Alveolite emorragica, Sindrome pneumo-renale.*

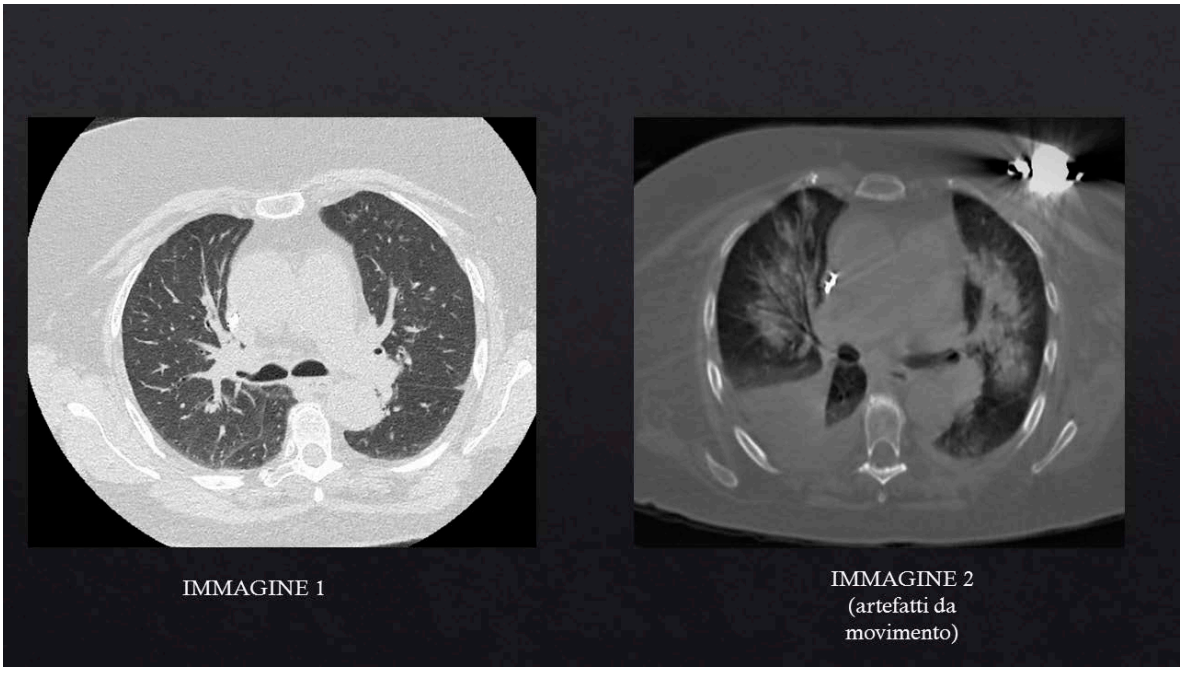


IMMAGINE 1

IMMAGINE 2
(artefatti da
movimento)

IMMUNOGLOBULINE D CIRCOLANTI NEI PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI BEHÇET IN RELAZIONE ALLE DIFFERENTI MANIFESTAZIONI CLINICHE

P256

A. Vitale[1], O.M. Lucherini[1], I. Orlando[1], J. Sota[1], C. Fabiani[1], R. Franceschini[3], A.S. Simpatico[1], B. Frediani[1], M. Galeazzi[1], G.M. Tosi[2], L. Cantarini

[1]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena,
[2]Unità Operativa di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena

Scopo dello Studio. Lo scopo principale dello studio è stato confrontare i livelli circolanti di immunoglobuline D (IgD) in pazienti affetti da Malattia di Behçet (MB) rispetto ai controlli sani (CS). Scopi aggiuntivi dello studio erano:

1) correlare i livelli sierici di IgD con lo stato di attività di malattia e con la presenza o assenza delle singole manifestazioni della MB;
2) identificare eventuali correlazioni tra i livelli circolanti di IgD e la velocità di eritrosedimentazione (VES), la proteina C reattiva (PCR) e la siero amiloide A (SAA);
3) distinguere le variabili cliniche associate ad incremento delle IgD sieriche (>141 microg/mL).

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati 99 campioni sierici raccolti da 72 (37 maschi, 35 femmine) pazienti consecutivi affetti da MB in base ai criteri classificativi internazionalmente riconosciuti; in aggiunta, venivano raccolti 29 campioni sierici da 29 (11 maschi, 18 femmine) CS. I campioni sierici erano raccolti ogni 3-4 mesi o in caso di ricaduta di malattia. L'attività della MB veniva valutata mediante il Behçet's Disease Current Activity Form (BDCAF), lo strumento clinimetrico attualmente maggiormente impiegato a livello internazionale. Valori di BDCAF >5 erano indicativi di attività di malattia, mentre valori di BDCAF <5 identificavano una MB inattiva. Il dosaggio delle IgD sieriche avveniva tramite tecnica ELISA dopo aver raccolto il consenso informato da parte dei pazienti e dei CS.

Risultati. Le caratteristiche dei pazienti e dei CS sono esposti in tabella I. Le concentrazioni sieriche di IgD risultavano significativamente maggiori tra i pazienti affetti da MB rispetto ai CS (p=0.029). Non erano riscontrate differenze statisticamente significative tra i pazienti con BDCAF >5 rispetto a chi mostrava un BDCAF<5 (p=0.758). Le IgD sieriche risulta-

Tabella I - Caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche dei pazienti con malattia di Behcet arruolati nel presente studio.

	CS (n = 29)	MB (n = 72)
Femmine (%)	18 (62.06)	35 (49.30)
Età (media±DS), anni	36.93 ± 11.70	42.27 ± 13.70
Esordio di Malattia (media±DS), anni	-	29.14 ± 15.28
Durata di malattia (media±DS), anni	-	13.01 ± 10.97
Positività HLA-B51, n (%)	-	45 (69.23)
Attività di malattia, BDCAF	-	6.07 ± 3.56
Manifestazioni cliniche (%)		
Aftosi orale/genitale	-	39 (54.17)
Manifestazioni cutanee	-	22 (30.56)
Uveite	-	10 (13.89)
Coinvolgimento del SNC	-	34 (49.89)
Coinvolgimento vascolare	-	5 (6.94)
Manifestazioni gastrointestinali	-	22 (31.88)
VES (media±DS)	-	19.24 ± 20.9
PCR (media±DS)	-	0.39 ± 0.55
SAA range mg/L (media±DS)	-	60.80 ± 73.36

CS = controlli sani, MB = Malattia di Behçet, HLA = antigene leucocitario umano, DS = deviazione standard, BDCAF = Behçet's Disease Current Activity Form, SNC = sistema nervoso centrale, VES = velocità di eritrosedimentazione, CRP = ptoteina C reattiva, SAA = siero amiloide A.

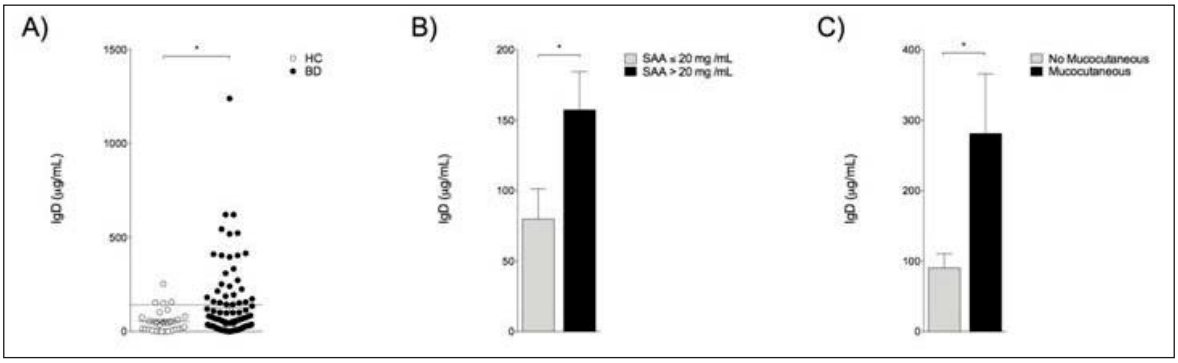


Figura 1 - Livelli circolanti di IgD nei pazienti (BD) e nei controlli sani (HC), in accordo con i livelli di siero amiloide A maggiore e minore di 20 mg/L (cut-off imposto) e in base alla presenza o assenza delle manifestazioni mucocutanee Behcet correlate; *p<0.05.

vano essere significativamente più elevate tra i pazienti con manifestazioni mucocutanee attive (p=0.036), mentre non si osservava una significatività statistica in relazione alle altre manifestazioni MB-correlate. I livelli circolanti di IgD non differivano in maniera statisticamente significativa in base al trattamento con colchicina (p=0.099), anti-TNF (p=0.081) e disease modifying anti-rheumatic drugs convenzionali (p=0.647). Una correlazione diretta statisticamente significativa veniva identificata tra i livelli di SAA e quelli di IgD (r=0.2538, p=0.012), mentre non venivano identificate correlazioni statisticamente significative tra i livelli di IgD e la VES (p=0.3367), la PCR (p=0.098) e il BDCAF (p=0.640). L'analisi multivariata dei dati mostrava un rischio di presentare livelli aumentati di IgD sieriche significativamente maggiore tra i pazienti con SAA >20 mg/L (OR=3.978, CI: 1.356-11.676) e tra coloro che presentavano manifestazioni cutanee MB-correlate attive (OR=4.286, CI: 1.192-15.407). La figura 1 riassume graficamente parte dei risultati.

Conclusioni. I livelli sierici di IgD sono significativamente aumentati nei pazienti affetti da MB, in particolare tra coloro che presentano manifestazioni mucocutanee attive e coloro che mostrano un incremento della SAA.

Keywords: *Infiammazione, SAA, Attività di malattia.*

COMPARATIVE EFFICACY BETWEEN ADALIMUMAB AND INFLIXIMAB IN THE TREATMENT OF NON-INFECTIOUS INTERMEDIATE UVEITIS, POSTERIOR UVEITIS AND PANUVEITIS: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY OF 107 PATIENTS

P257

A. Vitale[1], C. Fabiani[2,3], D. Rigante[4], G. Emmi[5], A. Bitossi[6], G. Lopalco[7], J. Sota[1], S. Guerriero[8], I. Orlando[1], M. Capozzoli[3], S. Gentileschi[1], F. Iannone[7], B. Frediani[1], M. Galeazzi[1], L. Vannozzi[6], G.M. Tosi[3], L. Cantarini[1]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, Surgery and Neurosciences, University of Siena; [2]Department of Ophthalmology, Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milano; [3]Ophthalmology Unit, Department of Medicine, Surgery and Neuroscience, University of Siena; [4]Institute of Pediatrics, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli, Roma; [5]Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Florence; [6]Department of Surgery and Translational Medicine, Eye Clinic, University of Florence; [7]Rheumatology Unit, Interdisciplinary Department of Medicine, University of Bari; [8]Department of Ophthalmology and Otolaryngology, Bari University, Bari

Aim of the Study. To compare the efficacy of adalimumab (ADA) and infliximab (IFX) in patients with non-infectious intermediate uveitis, posterior uveitis and panuveitis in terms of decrease in the frequency of uveitis relapses, corticosteroid (CS) sparing effect, impact on best corrected visual acuity (BCVA), improvement and/or resolution of uveitic macular edema (UME), control of retinal vasculitis, withdrawal of conventional disease modifying anti-rheumatic drugs (cDMARD), biologic treatment discontinuation related to primary or secondary inefficacy or safety concerns, and frequency of uveitis-related ocular complications.

Materials and Methods. Demographic, clinical and thera-

Table I - Demographic, clinical and therapeutic data from patients treated with adalimumab and infliximab. Data are referred to baseline assessment. Abbreviations: cDMARDs, conventional disease modifying anti-rheumatic drugs; Sd, standard.

	Adalimumab group	Infliximab group	*p*-value
Age, years (mean±SD)	39.52±12.08	42.15±12.14	0.17
Age at uveitis onset (mean±SD)	29.97±12.1	30.07±12.26	0.94
Uveitis duration (mean±SD)	9.10±7.37	11.59±8.63	0.05
Age at systemic disease onset (mean±SD)	24.11±15.42	23.78±16.1	0.99
Systemic disease duration (mean±SD)	8.74±9.17	12.00±12.14	0.16
Ocular diagnosis			
Intermediate uveitis, n (%)	5 (7.6)	1 (2.4)	0.40
Posterior uveitis, n (%)	24 (36.4)	22 (52.4)	0.11
Panuveitis, n (%)	37 (56.1)	19 (45.3)	0.43
Retinal vasculitis, n (%)	46 (69.7)	25 (61.0)	0.40
Systemic diagnosis			
Behçet's disease	43 (65.2)	31 (76.2)	0.29
Spondyloarthritis	4 (6.1)	1 (2.4)	>0.99
Inflammatory bowel disease	3 (4.5)	0 (0.0)	-
Juvenile idiopathic arthritis	1 (1.5)	0 (0.0)	-
Sarcoidosis	1 (1.5)	0 (0.0)	-
Vogt-Koyanagi-Harada disease	1 (1.5)	1 (2.4)	>0.99
Idiopathic uveitis	13 (19.7%)	9 (21.4)	0.81
Previous treatments			
Corticosteroids	100	100	>0.99
cDMARDs	51 (77.3)	31 (75.6)	>0.99
Cyclosporine	27	23	0.52
Methotrexate	20	12	>0.99
Azathioprine	17	8	0.62
Mycophenolate mofetil	3	6	0.08
Sulphasalazine	2	1	>0.99
Cyclophosphamide	2	2	0.63
Biologic agents	19 (28.8)	9 (22.0)	0.54
Infliximab	13	-	-
Adalimumab	-	8	-
Etanercept	1	0	-
Certolizumab pegol	0	2	-
Golimumab	0	1	-
Anakinra	5	0	-
Rituximab	1	0	-
Abatacept	1	0	-
Treatment at baseline			
Corticosteroids	62 (93.9)	41 (100)	0.29
cDMARDs	31 (46.7)	20 (48.8)	>0.99
Cyclosporine	7	8	0.22
Methotrexate	11	6	0.77
Azathioprine	9	3	0.32
Mycophenolate mofetil	1	4	0.07
Sulphasalazine	2	0	-

peutic data were retrospectively recorded in reference to the start of ADA or IFX (baseline), the 12-month assessment and the last follow-up visit.

Results. 107 patients (46 females, 187 eyes) with intermediate uveitis, posterior uveitis or panuveitis were enrolled (table 1). Eye involvement was bilateral in 80 cases. The mean follow-up was 26.45±21.71months for patients treated with ADA (ADA group) and 56.60±56.04 months for patients treated with IFX (IFX group). The overall decrease of uveitis frequency between the 12 months preceding the start of treatments and the 12 months thereafter was 66.7% in the IFX group and 84.2% in the ADA group (p=0.09). No statistically significant differences were found in the mean daily CS dosage between the two groups at baseline (p=0.66) and at the 12-month assessment (p=0.27), while a significantly higher dosage was identified in the ADA group at the last visit (p=0.008). No differences were identified between the two groups in the number of patients receiving CS at baseline (p=0.29); conversely, the percentage of patients concomitantly treated with CS was significantly higher in the ADA group both at the 12-month assessment (p=0.03) and at the last follow-up visit (p=0.0004). No differences were identified in the number of patients showing UME between the two groups at baseline (p=0.29), while the frequency of UME was significantly higher in the ADA group at the 12-month assessment (p=0.015) and at the last follow-up visit (p=0.011). No differences were found in the mean central macular thickness (CMT) between ADA and IFX groups at baseline (p=0.47) and at the 12-month visit (p=0.10); conversely, CMT values were significantly higher in the ADA group at the last assessment (p=0.04). During the study period no significant differences were identified between the two groups in relation to BCVA changes (p=0.13), frequency of retinal vasculitis (p=0.30), percentage of patients stopping concomitant cDMARDs (p=0.16), frequency of patients discontinuing ADA or IFX because of lack or loss of efficacy or safety concerns (p=0.29), frequency of uveitic ocular complications (p=0.44).

Conclusions. ADA and IFX have shown a similar efficacy in controlling uveitis; however, IFX showed a more pronounced CS sparing effect and a significantly higher capacity in resolving UME when compared with ADA.

Keywords: *Biologic treatment, TNFalfa, Complications.*

CURVE DI SOPRAVVIVENZA A LUNGO TERMINE DI ADALIMUMAB E INFLIXIMAB IN PAZIENTI CON UVEITE INTERMEDIA, POSTERIORE E PANUVEITE A GENESI NON INFETTIVA

P258

A. Vitale[1], C. Fabiani[2], G. Emmi[3], A. Bitossi[4], G. Lopalco[5], J. Sota[1], S. Guerriero[6], I. Orlando[1], M. Capozzoli[2], F. Fusco[2], F. Rana[2], F. Iannone[5], B. Frediani[1], M. Galeazzi[1], L. Vannozzi[4], G.M. Tosi[2], L. Cantarini[1]

[1]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [2]Unità Operativa di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [3]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [4]Dipartimento di Medicina Traslazionale e Chirurgia, Clinica Oculistica, Università di Firenze; [5]Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; [6]Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università di Bari

Scopo del lavoro; Confrontare le curve di sopravvivenza a lungo termine di adalimumab (ADA) e infliximab (IFX) in pazienti con uveite intermedia, uveite posteriore e panuveite a patogenesi non infettiva. Scopi aggiuntivi erano: identificare eventuali differenze tra i due agenti biologici nelle cause che inducevano sospensione della terapia; valutare l'impatto delle caratteristiche demografiche, delle terapie concomitanti e delle diverse linee di trattamento sulla curva di sopravvivenza; identificare eventuali correlazioni tra la durata del trattamento con ADA o IFX e l'età di esordio dell'uveite, l'età di esordio delle patologie sistemiche associate all'uveite e l'età all'inizio della terapia.

Materiali e Metodi. I dati clinici, terapeutici e demografici dei pazienti con uveite intermedia, posteriore e panuveite a patogenesi non infettiva trattati con ADA o IFX erano raccolti in maniera retrospettiva. I dati erano quindi sottoposti ad analisi statistica. In particolare, la valutazione delle curve di sopravvivenza avveniva mediante Kaplan-Meier plot, mentre la valutazione delle eventuali differenze avveniva mediante log-rank (Mantel-Cox) test.

Risultati. Erano arruolati 108 pazienti, corrispondenti a 188 occhi affetti da malattia. In 87 (80.6%) pazienti l'uveite era associata a una malattia infiammatoria sistemica; negli altri casi l'uveite era idiopatica. ADA era somministrato a 62 pazienti, IFX a 46. Non erano identificabili differenze statisticamente significative tra le curve di sopravvivenza di ADA e IFX (p-value=0.22, Figura 1); non vi erano differenze statisticamente significative tra i due agenti biologici quando la valutazione era effettuata tra i soli maschi (p=0.61), tra le sole femmine (p=0.09), tra chi eseguiva il biologico in monoterapia (p=0.08) o in combinazione con un disease modifying anti-rheumatic drug convenzionale, tra chi eseguiva ADA o IFX in prima linea (p=0.79) e tra chi aveva già eseguito un precedente biologico (p=0.81). L'assenza di significatività restava nel sottogruppo di pazienti affetti da malattia di Behçet (p=0.07) e nei sottogruppi di pazienti con uveite posteriore (p=0.42), panuveite (p=0.92) e vasculite retinica (p=0.53). Non vi erano differenze statisticamente significative tra ADA e IFX nella frequenza di interruzione del biologico per perdita di efficacia (p=0.39), mancata efficacia (p=0.49), eventi avversi (p=0.40) o risposta sostenuta nel tempo (p=0.65). Non erano identificate correlazioni statisticamente significative tra la durata del trattamento e l'età di esordio delle uveiti (rho=0.10, p=0.67 per ADA; rho=-0.17, p=0.53 per IFX), la durata dell'uveite (rho=0.14, p=0.56 per ADA; rho=0.16, p=0.56 per IFX), l'età di esordio della malattia sistemica associata a uveite (rho=0.08, p=0.73 per ADA; rho=0.05, p=0.89 per IFX) o la durata della malattia associata ad uveite (rho=0.37, p=0.1 per ADA; rho=0.25, p=0.46 per IFX).

Conclusioni. ADA e IFX mostrano delle curve di sopravvivenza simili nei pazienti con uveite intermedia, uveite posteriore e panuveite a patogenesi non infettiva. I dati demografici, clinici e terapeutici non impattano sulla curva di sopravvivenza dei due agenti biologici.

Keywords: *TNF, Biologici, Terapia.*

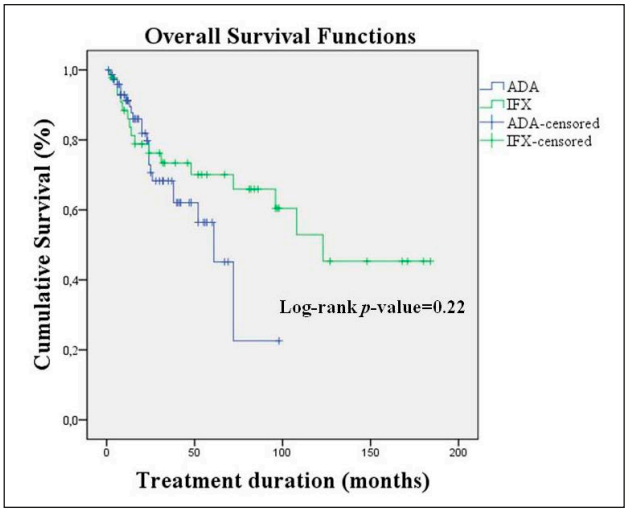


Figura 1

EFFICACIA DI ADALIMUMAB E INFLIXIMAB NEI PAZIENTI CON VASCULITE RETINICA REFRATTARIA NON RESPONSIVA AD ALTRE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE

P259

C. Fabiani[1], J. Sota[2], D. Rigante[3], A. Vitale[2], G. Emmi[4], G. Lopalco[5], L. Vannozzi[6], S. Guerriero[7], A. Bitossi[7], I. Orlando[2], R. Franceschini[1], B. Frediani[2], M. Galeazzi[2], F. Iannone[5], G.M. Tosi[1], L. Cantarini[2]

[1]Unità Operativa di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [2]Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università di Siena; [3]Istituto di pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [4]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; [5]Dipartimento Interdisciplinare di Medicina, Unità di Reumatologia, Università di Bari; [6]Dipartimento di Medicina Traslazionale e Chirurgia, Clinica Oculistica, Università di Firenze; [7]Dipartimento di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università di Bari

Scopo del lavoro. Obiettivo principale dello studio era valutare l'efficacia degli inibitori del tumor necrosis factor (TNF)-alfa adalimumab (ADA) e infliximab (IFX) in pazienti affetti da severa vasculite retinica refrattaria alla terapia convenzionale durante un periodo di 12 mesi di follow-up. Obiettivi secondari dello studio erano valutare:

1) l'eventuale impatto dei concomitanti disease-modifying anti-rheumatic drugs convenzionali (cDMARDs) e delle diverse linee di terapia biologica sul controllo della vasculite retinica;
2) le eventuali differenze in termini di efficacia tra ADA e IFX sulla vasculite retinica;
3) le conseguenze delle bioterapie sull'acuità visiva valutata mediante best corrected visual acuity (BCVA) alle Snellen Charts; iv) l'effetto risparmiatore sul corticosteroide;
4) le complicanze uveitiche oculari durante il trattamento con gli anti-TNF-alfa.

Table I - Caratteristiche demografiche, cliniche e terapeutiche dei pazienti arruolati. Abbreviazioni: cDMARDs: disease modifyng anti-rheumatic drugs convenzionali; *DS, deviazione standard; F, femmine; M, maschi; MB: malattia di Behçet; N, numero; SpA, spondiloartiti.*

Pazienti (N°)	48
Sesso (M/F)	28/20
Età (media ± DS)	37.96 ±10.02
Età all'esordio della vasculite retinica (media ± DS)	30.58 ±11.01
Durata della malattia oculare (media ± SD)	7.42 ±5.42
Lateralità	Bilaterale (n=34) Monolaterale (n=14)
Pattern anatomico della malattia uveitica associata a vasculite retinica	Uveite Anteriore (n=3) Uveite Posteriore (n=24) Panuveite (n=16)
Malattie sistemiche associate	MB (n=35) SpA (n=4) Malattia di Crohn (n=1)
cDMARDs concomitanti (25/48)	Metotrexate (n=7) Ciclosporina A (n=9) Azatioprina (n=8) Micofenolato Mofetile (n=1)
cDMARDs precedent (36/48)	Ciclosporina A (n=22) Metotrexate (n=10) Azatioprina (n=12) Sulfasalazina (n=2) Micofenolato Mofetile (n=2)
Linea biologica di trattamento	1° (n=36) 2° (n=10) 3° (n=1) 4° (n=1)

Materiali e Metodi. I dati demografici, clinici e terapeutici dei pazienti arruolati erano raccolti in maniera retrospettiva per essere poi sottoposti ad analisi statistica. In particolare, erano raccolti i dati riferiti all'inizio della terapia e alla visita a 3 e a 12 mesi. La presenza della vasculite retinica veniva valutata mediante esecuzione di una fluorangiografia retinica, effettuata ai 3 time-points dello studio.

Risultati. I pazienti arruolati erano 48, corrispondenti a 82 occhi affetti da vasculite retinica (Tab. I); di questi, 22 (45.8%) erano trattati con IFX e 26 (54.2%) con ADA. I pazienti che raggiungevano la remissione della vasculite retinica entro i 3 e 12 mesi di trattamento erano il 54% e l'86% rispettivamente, corrispondente a una riduzione statisticamente significativa tra il baseline e la visita a 3 mesi ($p<0.0001$), tra il baseline e la visita a 12 mesi ($p<0.0001$) e tra la valutazione a 3 mesi e il controllo a 12 mesi ($p=0.004$). Non erano riscontrate differenze statisticamente significative in termini di risoluzione della vasculite retinica tra:

1) i pazienti in trattamento con inibitori del TNF-alfa in monoterapia rispetto a quanti assumevano anche un cDMARDs, a 3 mesi ($p=0.56$) e a 12 mesi di follow-up ($p=0.61$);
2) i pazienti trattati per la prima volta con un farmaco biologico e coloro che erano già stati trattati con un agente biologico, a 3 mesi ($p=0.497$) e a 12 mesi ($p>0.99$) di follow-up;
3) i pazienti trattati con ADA e quelli trattati con IFX ($p=0.357$).

Durante il periodo di follow-up è stata riscontrata una riduzione statisticamente significativa nel dosaggio giornaliero del corticosteroide ($p=0.0002$), mentre la BCVA non mostrava cambiamenti statisticamente significativi ($p=0.95$). Le complicanze uveitiche oculari venivano riscontrate in 2 pazienti (3 occhi) e consistevano nell'insorgenza del glaucoma (1 paziente, 2 occhi) e di atrofia del nervo ottico (1 paziente, 1 occhio). L'edema maculare uveitico si risolveva in 9/19 pazienti ($p=0.042$) nell'arco dei 12 mesi.

Conclusioni. Gli agenti monoclonali anti-TNF-alfa hanno mostrato risultati eccellenti in pazienti con severa vasculite retinica non responsiva alla terapia convenzionale.

Keywords: *Uveite, anti-TNF-alfa, Malattia di Behçet.*

CASO DI POLIARTRITE EROSIVA IN CORSO DI VASCULITE ANCA-RELATA, RESISTENTE A MOLTEPLICI TERAPIE, EFFICACEMENTE TRATTATA CON TOFACITINIB

P262

A. Sonaglia, L. Quartuccio, E. Treppo, S. De Vita
Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Maria della Misericordia, Udine

Tofacitinib, farmaco registrato per l'artrite reumatoide, inibisce la fosforilazione di JAK1 e JAK3, determinando la soppressione dei geni STAT1 e STAT3 inducibili, con conseguente blocco del signalling dell'IL-6 e dell'IFN, modulando in tal modo il processo infiammatorio a livello sinoviale.
Una paziente di 74 anni è stata ricoverata nel nostro Reparto per febbricola ricorrente serotina, importante astenia e poliartrite erosiva esordite nel 2012, peggiorate nei mesi precedenti la nostra valutazione. In passato era stata inquadrata come artrite reumatoide erosiva sieronegativa per le caratteristiche cliniche ed ecografiche, pertanto era stata trattata con diversi DMARDs, inclusi biologici (Methotrexate, Idrossiclorochina, Sulfasalazina, Ciclosporina, Etanercept, Abatacept, Tocilizumab) senza beneficio; le manifestazioni cliniche risultavano responsive soltanto alla terapia steroidea. La terapia immunosoppressiva risultava inoltre gravata da IVU ricorrenti.
Durante la degenza è stato deciso di avviare il trattamento con JAK1-JAK3 inibitore, considerato il pregresso fallimento delle altre strategie terapeutiche; inoltre, tenuto conto della notevole suscettibilità alle infezioni, si preferiva il suo utilizzo in monoterapia. Per riscontro occasionale di TVP femorale è stata embricata TAO: dopo alcuni giorni, la paziente ha mostrato importante episodio di epistassi, per cui è stata valutata dall'Otorino-Laringoiatra che riscontrava perforazione del setto nasale. In seguito a tale reperto è stato effettuato dosaggio degli ANCA con riscontro di positività per anti-MPO (27 UA/ml), pertanto è stata rivalutata la diagnosi e si è giunti alla conclusione che le manifestazioni articolari e costituzionali erano riferibili ad artrite erosiva ANCA-associata, descritta in letteratura. Nonostante tale reinquadramento diagnostico, si decideva di proseguire il trattamento con Tofacitinib, considerato l'iniziale beneficio riferito dalla paziente.
A due mesi dall'avvio di JAK1-JAK3 inibitore la paziente mostrava notevole miglioramento della sintomatologia algica articolare, scomparsa della febbre, dell'astenia e della rigidità mattutina. Inoltre, negava eventi infettivi di rilievo: in particolare, non si erano più manifestate IVU.
Tofacitinib potrebbe essere una valida alternativa terapeutica nelle vasculiti ANCA-relate con impegno articolare.

Keywords: *Tofacitinib, ANCA, Artrite erosiva.*

PRESENTAZIONE CLINICA, RITARDO DIAGNOSTICO E COINVOLGIMENTO VASCOLARE IN UNA COORTE MONOCENTRICA ITALIANA DI PAZIENTI CON ARTERITE DI TAKAYASU

P263

S. Sartorelli[1], A. Tomelleri[1,2], C. Campochiaro[1,2], C. Sembenini[2], S. Franchini[1], F. Motta[1], E. Baldissera[1], L. Dagna[1,2]
[1]Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano;
[2]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

L'arterite di Takayasu (TA) è una rara vasculite dei grossi vasi. All'esordio i pazienti con TA possono presentare sintomi infiammatori, talvolta associati a dolore vascolare. Quando le lesioni vascolari progrediscono, si possono rilevare caratteristiche più specifiche, come claudicatio agli arti, iposfigmia o assenza dei polsi arteriosi, soffi vascolari, differenze pressorie tra due arti simmetrici. Poiché i sintomi iniziali sono spesso non specifici, è arduo porre diagnosi in una fase precoce, prima che il danno vascolare si sia già realizzato.

Scopo. Descrivere sintomi di presentazione e coinvolgimento vascolare in un'ampia coorte di pazienti con TA. Valutare il ritardo diagnostico in base a sintomi e arterie coinvolte all'esordio.

Metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati di 114 pazienti riferiti al nostro Centro con diagnosi di TA secondo i criteri classificativi ACR. Sono stati analizzati segni e sintomi successivamente attribuiti a TA, età all'esordio del primo sintomo ed età alla diagnosi. È stato calcolato il ritardo diagnostico. Sono state identificate le arterie coinvolte prima della diagnosi. Sono stati usati test statistici non-parametrici.

Risultati. La coorte include prevalentemente pazienti femmine (104;91.2%). L'età media al primo sintomo successivamente attribuito a TA è 30.5 anni (±13.1). L'età alla presentazione del primo sintomo correlato a TA è 18-40 anni in 68 (59.6), <18anni in 20 (17.5%), >40 anni in 26 (22.8%) pazienti. L'età media alla diagnosi è 36 anni (±12.7). Il ritardo diagnostico medio è 65.6 mesi (±85.3). Il ritardo diagnostico è >1anno in 75 (65.8%) pazienti. Il reperto precedente la diagnosi più frequente è l'incremento degli indici infiammatori (82.4%), il meno comune l'ipertensione polmonare (2.8%). Le caratteristiche significativamente associate al ritardo diagnostico >1 anno sono artralgie, ipertensione, un pregresso intervento vascolare. Il ritardo diagnostico medio (in mesi) è significativamente più alto nei pazienti con rialzo degli indici infiammatori (8.4±4.9 vs 100.5±121.8, p=0.005), carotidodinia (5.8±5.7 vs 34.2±32.9, p=0.034) e nei pazienti con claudicatio degli arti superiori (11.0±13.2 vs 65.44±77.01, p=0.002). I dati sulle arterie coinvolte prima della diagnosi sono disponibili per 86 (75.4%) pazienti: succlavia in 43(50%), carotide in 38 (44.2%), renale in 19 (22.1%), aorta addominale in 18(20.9%), aorta ascendente in 15 (17.4%), ascellare in 12 (14%), vertebrale in 11 (12.8%), mesenterica superiore in 10(11.6%), aorta toracica in 10 (11.6%), arco aortico in 9 (10.5%), tripode celiaco in 9 (10.5%), anonima in 8(9.3%), iliaca in 8 (9.3%), coronarie in 6 (7%), femorale in 6(7%), polmonare in 5 (5.8%), brachiale in 3 (3.5%), poplitea in 2 (2.3%) pazienti. Non vi è differenza significativa nelle arterie coinvolte tra i pazienti con diagnosi <1 anno e >1 anno dall'esordio dei sintomi. Il ritardo diagnostico medio non è significativamente differente in base alle arterie coinvolte.

CONCLUSIONI: In Italia, la diagnosi di TA è gravata da un significativo ritardo diagnostico. Nella nostra coorte sembra che la presenza di sintomi sia specifici sia non specifici risulti associata con un tardivo riconoscimento di TA.

Keywords: *Takayasu, Arterite, Ritardo diagnostico.*

MIOCARDITE COME MANIFESTAZIONE CLINICA ALL'ESORDIO DI GRANULOMATOSI CON POLIANGIOITE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO TRATTATO CON RITUXIMAB

P264

G. Sakellariou, S. Breda, E. Bruschi, P. Rossi, V. Rossi, L. Musaio, E. Lupi, M. Limonta
U.O.S.D. Reumatologia, ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo

Scopo del lavoro. La granulomatosi con poliangioite è una vasculite pauciimmune a coinvolgimento dei vasi di piccolo-medio calibro. L'interessamento cardiaco può esprimersi come coinvolgimento primario del miocardio. Benché tale manifestazione sia descritta come comune in alcuni studi osservazionali, la sua presenza all'esordio non è frequente.
Materiali e Metodi. Riportiamo il caso di un paziente con granulomatosi con poliangioite con interessamento miocardico all'esordio, oltre che polmonare e otorinolaringoiatrico (ORL), trattato con rituximab.
Risultati. Un paziente di 46 anni veniva ricoverato in altra sede in ambito ORL per ipoacusia e paralisi del VII nervo cranico a destra. Alla TC della mastoide presentava otomastoidite cronica non colesteatomatosa. In anamnesi non erano presenti comorbidità rilevanti salvo ipercolesterolemia in terapia con statine. In corso di ricovero comparsa di febbre, dolore toracico e dispnea, con elevazione dei valori di troponina I (TNI), per cui veniva trasferito in cardiologia. La coronarografia risultava nella norma, così come l'ecocardiogramma (FE 60%). Veniva quindi effettuata una RMN cardiaca con mezzo di contrasto con riscontro di ipocinesia della porzione anterolaterale al passaggio mediodistale e dei segmenti inferiore e laterale distali del miocardio con iperintensità di segnale nelle sequenze T2, compatibile con miocardite acuta. Agli esami ematochimici, elevazione della proteina C reattiva (PCR) e positività dei cANCA con positività degli anticorpi anti proteinasi 3 (PR3) in ELISA. Le sierologie per rosolia, cytomegalovirus, Epstein-Barr, parvovirus B19, coxsackievirus, Chlamydia e adenovirus non erano suggestive di infezione acuta. Veniva quindi impostata terapia steroidea (50 mg/die) con scomparsa del dolore toracico, miglioramento del quadro ORL e normalizzazione dei valori di TNI e di PCR. Una TC del torace ad alta risoluzione mostrava alterazioni compatibili con coinvolgimento di malattia (tessuto solido in sede ilare destra, non captante alla PET e a carattere transitorio; comparsa successiva di noduli subpleurici). L'istologico ottenuto mediante agoaspirato con guida TC di una delle lesioni nodulari polmonari mostrava presenza di neutrofili in assenza di cellule neoplastiche. Veniva quindi posta diagnosi di granulomatosi con poliangioite, a interessamento ORL, polmonare e miocardico. Al termine delle indagini di stadiazione è stata impostata terapia con Rituximab (4 infusioni da 500 mg a cadenza settimanale). Questo ha permesso la riduzione della dose di steroide mantenendo la negatività degli indici di flogosi e degli autoanticorpi. Al termine della terapia di induzione con Rituximab è stata associata terapia di mantenimento con methtorexate 15 mg/settimana s.c.
Conclusioni. La miocardite è manifestazione clinica all'esordio infrequente in corso di granulomatosi con poliangioite. In caso di sintomi suggestivi la RMN cardiaca rappresenta l'esame di riferimento per la diagnosi. Benché non sia disponibile un approccio terapeutico standardizzato, la terapia di induzione con Rituximab associato a steroide a dosaggio medio-elevato può rappresentare opzione di valore.

Keywords: *Granulomatisi con poliangioite, Miocardite, Rituximab.*

ARTERITE GIGANTOCELLULARE AD ESORDIO POLIMIALGICO: ESPERIENZA NELLA GESTIONE REAL LIFE DI UN AMBULATORIO DEDICATO

P266

A. Musto, D. Birra, F. Cianci, S.L. Bosello, E. Gremese, A. Zoli
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo dello Studio. Analizzare le caratteristiche di malattia all'esordio, il decorso durante il primo anno dalla diagnosi e la prognosi di pazienti affetti da arterite gigantocellulare (GCA) ad esordio polimialgico, confrontati con pazienti affetti da sola arterite gigantocellulare senza sintomi polimialgici.
Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato 30 pazienti con GCA con esordio polimialgico confrontandoli con 60 pazienti con sola GCA,ma senza polimialgia. Sono state confrontati i sintomi di esordio, gli indici di infiammazione e la risposta alla terapia dopo un periodo di 12 mesi di follow-up. È stata considerato in remissione laboratoristica un paziente con VES<40 mm/h e PCR< 5 mg/l e in remissione clinica quando era presente una remissione laboratoristica associata ad una completa scomparsa dei sintomi.
Risultati. L'età media alla diagnosi era 65.2±15 anni. I sintomi all'esordio erano cefalea temporale in 69 pazienti (76.6%), rigidità mattutina in 29 (32.2 %), claudicatio masticatoria in 38 (42.2%), calo ponderale in 39 (43.3%), calo del visus in 6 (6.7%), febbre in 35 (38.8%), tosse in 19 (21.1%), artrite in 4 (4.4%). La sintomatologia polimialgica era presente in 30 pazienti (33.3%). All'esordio i pazienti con GCA con polimialgia rispetto a quelli senza sintomatologia polimialgica meno frequentemente presentavano febbre (16.7% vs 85.7%, p=0.002), tosse (15.8% vs 84.2%, p=0.05), cefalea (40.6% vs 59.4%, p=0.006), mentre presentavano maggiormente la rigidità mattutina rispetto agli altri (93.1% vs 6.9%, p<0.0001) e tutti avevano artrite periferica all'esordio.
Al T0 tutti i pazienti con GCA sono stati trattati con alte dosi di prednisone. Durante il follow up si è assistito ad un buon controllo della sintomatologia con terapia steroidea sia al T6 che al T12.
I pazienti in remissione clinica e laboratoristica al T6 erano 64(71.1%) e 72 (80%) al T12. Inoltre al T6 i pazienti che hanno raggiunto la remissione con una dose di prednisone <5 mg die erano 38 (42.2%) e al T12 70 (77.8%).
Non sono risultate differenze nella remissione clinica al T6 e al T12 tra i pazienti con GCA ad esordio polimialgico e non polimialgico. I valori di VES e PCR al T0, T6 e T12 sono risultati paragonabili nei pazienti con GCA ad esordio polimialgico e non polimialgico (T0:73±46 vs 75±46 mm/h e T6: 23.1±15.4 vs 27.2±21.2 mm/h al T6 e 20.9±1 vs 22.5±17.7 mm/h al T12). Dall' analisi statistica non è emersa alcuna correlazione nel raggiungimento della remissione tra i pazienti con esordio polimialgico e non.
Conclusioni. Dai nostri dati è emerso che nei pazienti con GCA ad esordio non polimialgico sono più frequenti i sintomi sistemici (febbre, tosse e cefalea), mentre quelli ad esordio polimialgico si caratterizzano per una più frequente rigidità mattutina e presentano artrite periferica. Non sono emerse invece differenze nella risposta clinica durante il follow-up.

Keywords: *Arterite gigantocellulare, esordio polimialgico, gestione real life.*

PACHIMENINGITE IPERTROFICA IGG4- CORRELATA CON POSITIVITÀ DEGLI ANCA E AORTITE: UN CASO CLINICO E REVIEW DELLA LETTERATURA

P267

A. Musto[1], A.L. Fedele[1], R. Pallini[3], M. Gessi[2], A. Zoli[1]

[1]Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [2]Divisione di Patologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; [3]Divisione di Neurochirurgia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Background. Le patologie correlate alle Immunoglobuline G4 (IgG4RD) sono caratterizzate da lesioni nodulari o formanti massa ed infiltrazione linfocitaria e plasmocitica IgG4 con fibrosi. È nota una similitudine nel coinvolgimento d'organo e nelle caratteristiche istopatologiche tra patologie IgG4-relate e vasculiti associate ad anticorpi anticitoplasma dei neutrofili (ANCA, AAV). Recenti studi hanno riconsiderato il ruolo patogenetico degli ANCA nelle IgG4-RD. Sono noti difatti alcuni casi di IgG4RD con biopsia positiva ed impegno sistemico da AAV con positività degli ANCA.
La pachimeningite ipertrofica è una manifestazione molto rara di malattia. Sono stati descritti in letteratura solo 4 casi di pachimeningite ipertrofica IgG4-relata con positività degli ANCA ed uno con pachimeningite del midollo (2-5).
Caso Clinico. Paziente di 59 anni con cefalea ingravescente e cervicalgia. La RMN ha mostrato la presenza di tessuto meningeo neoformato al livello del forame magno con compressione della giunzione bulbo-midollare, per cui è sottoposta a craniectomia sub occipitale e laminectomia di C1, con rimozione di parte del tessuto. La paziente mostrava positività dei c-ANCA (>860 AU) e PCR elevata (21 mg/l; normale <5). L'esame istopatologico ha mostrato un tessuto con caratteristiche ipertrofiche e flogosi cronica (Fig. 1a), con infiltrato di linfociti CD3+ (Fig. 1b) e CD8+, plasmacellule CD138+ (Fig. 1c), macrofagi/istiociti CD68+ e numerose plasmacellule IgG4+ (Fig. 1d). Non sono stati osservati granulomi o lesioni

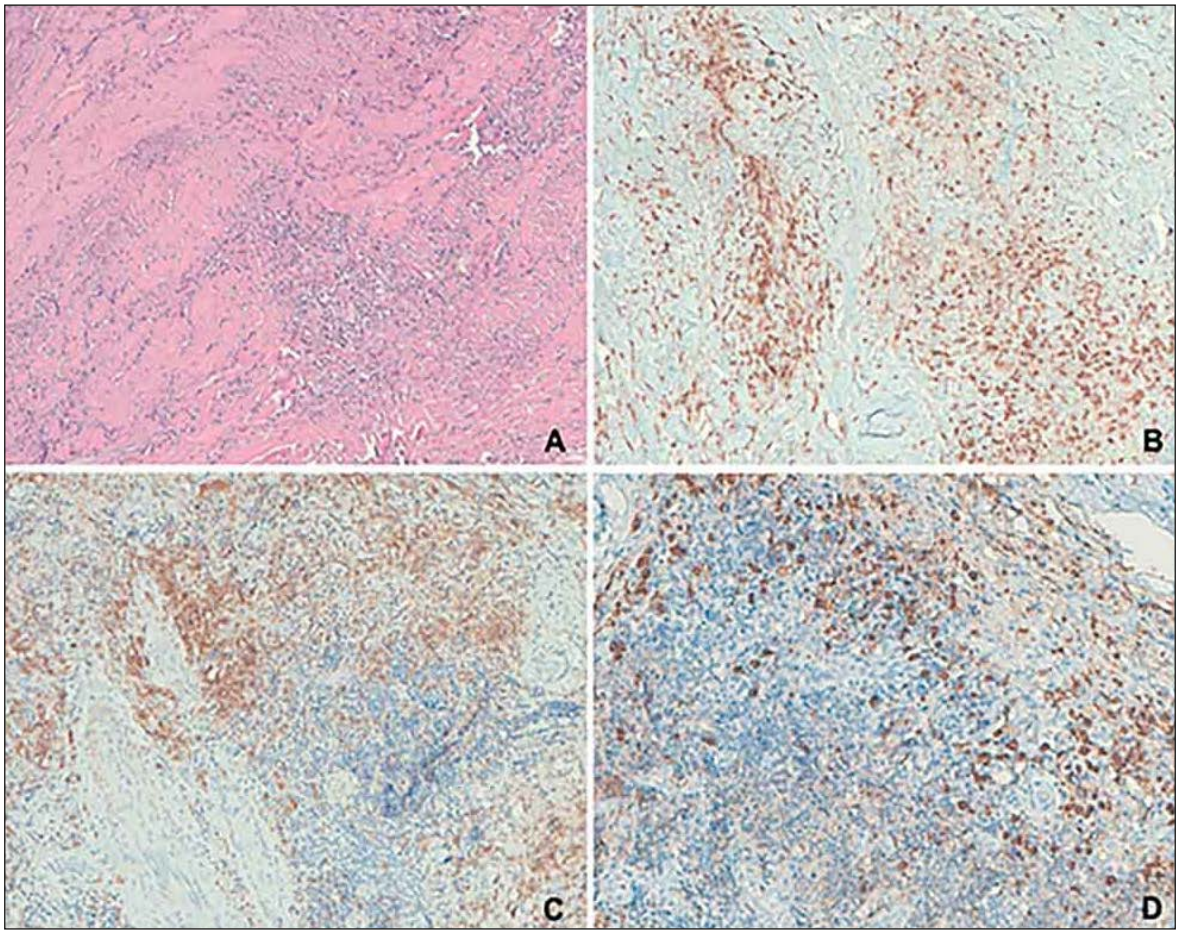


Figura 1 - Caratteristiche neuropatologiche di pachimeningite ipertrofica. Le immagini mostrano tessuto durale con caratteristiche ipertrofiche e infiammazione cronica (A). Si noti la presenza di numerosi linfociti CD3+ e plasmacellulare CD138+ (B e C, rispettivamente). Inoltre si distinguono molte plasmacellule IgG4+ (D). (Rispettivamente A: colorazione ematossilina-eosina; B: CD3, C: CD138 e D: IgG4 immunoistochimica).

caratteristiche di vasculite, confermando il sospetto di pachimeningite ipertrofica IgG4-relata.
La TC torace-addome ha escluso la presenza di lesioni polmonari caratteristiche di AAV, nonché il coinvolgimento organo-specifico tipico delle IgG4RD, rivelando tuttavia un enhancement diffuso della parete posteriore dell'arco aortico con positività anche all'esame PET/TC indicativo di aortite. È stata pertanto iniziata terapia con prednisone (1 mg/kg) e rituximab con raggiungimento della remissione.
Conclusioni. Abbiamo identificato altri 11 pazienti con IgG4RD e ANCA positivi nella letteratura,4 con pachimeningite ipertrofica di cui 3 comprovati dalla biopsia e ANCA positività e 1 con diagnosi presunta di IgG4RD.
La presenza degli ANCA nei pazienti con IgG4-RD necessiterebbe l'esclusione di un processo vasculitico concomitante. Gli ANCA nelle AAV sono per lo più di tipo IgG1 e IgG4. Le AAV nei pazienti con diagnosi certa di IgG4-RD si presentano con manifestazioni sistemiche al di là della regione orecchio/naso/collo (2).
Questa osservazione sembra suggerire che i pazienti con IgG4-RD e positività degli ANCA possano essere più a rischio di sviluppare una forma di vasculite sistemica AAV. Invece le manifestazioni IgG4-RD di testa e collo sono tipicamente ANCA negative, suggerendo che in questi pazienti gli ANCA sostengano un processo vasculitico sottostante piuttosto che essere legati alla IgG4-RD ed il nostro caso clinico sembra confermare questa ipotesi.
L'ipotesi che gli ANCA possano predire lo sviluppo di AAV nei pazienti con IgG4RD e le diverse implicazioni nella patogenesi delle IgG4-RD necessita di casistiche più ampie e follow up più lunghi.

Keywords: *Patologie IgG4 relate, Pachimeningite ipertrofica, vasculiti ANCA-relate.*

UN RARO CASO DI MALATTIA DI ERDHEIM-CHESTER COME POSSIBILE ENTITÀ CLINICA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE DI VASCULITE DEI GROSSI VASI

P268

G. Governato, A. Figliomeni, M. Di Battista, D. Zucchi, A. Della Rossa, R. Talarico, M. Mosca
Università di Pisa, U.O. di Reumatologia, Pisa

Scopo del lavoro La malattia di Erdheim-Chester è una patologia rara caratterizzata da proliferazione e infiltrazione multiorgano da parte di istiociti. Tipicamente la malattia coinvolge il sistema nervoso centrale, compresa la neuroipofisi, strutture vascolari e peri-vascolari, strutture peri-renali, i polmoni e le ossa. Il coinvolgimento peri-vascolare pone il problema della diagnosi differenziale con le vasculiti dei grossi vasi.
Materiali e Metodi. Si descrive il caso clinico di una paziente di 73 anni, con pregressa diagnosi di sarcoidosi e diabete insipido e recente insorgenza di sintomi neurologici (rallentamento ideo-motorio, disartria e atassia), giunta alla nostra osservazione nel sospetto di vasculite dei grossi vasi per riscontro PET/TC ed angio-TC di aortite.
Gli esami strumentali hanno dimostrato la presenza di manicotto periaortico toracico ed addominale con associata stenosi ab estrinseco della mesenterica superiore, delle arterie renali e ispessimento del tessuto adiposo perirenale. L'angio-RMN dell'encefalo e del tronco encefalico ha mostrato nodulazioni meningee parieto-temporali bilaterali e diffuse stenosi multiple dei vasi cerebrali di medio e piccolo calibro e coinvolgimento flogistico sottotentoriale. Le radiografie delle ossa lunghe hanno rivelato iperostosi ed osteosclerosi diffusa in particolare agli arti inferiori. Gli esami laboratoristici non hanno dimostrato significativo incremento degli indici di flogosi. In considerazione della dissociazione clinico-laboratoristica, della storia di diabete insipido, della preponderanza dei sintomi neurologici, della presenza di infiltrati peri-renali e di lesioni ossee è stato posto il sospetto di malattia di Erdheim-Chester, successivamente confermato dall'esame istologico dell'avventizia dell'arteria femorale comune di destra con riscontro di infiltrazione di istiociti schiumosi con immunofenotipo CD68/PGM1+, CD68/KP1+, FXIIIa+, CD1a-, pS100-. La paziente è stata sottoposta a terapia steroidea ad alte dosi con sensibile ma temporaneo miglioramento del quadro neurologico, per cui è stata associata terapia con Interferone alpha, senza beneficio. Una volta ottenuto il riscontro istologico di mutazione di BRAF V600E è stata introdotta terapia con Vemurafenib.
Risultati e Conclusioni. Nel sospetto di vasculite dei grossi vasi, in particolare in casi di dissociazione clinico-laboratoristica e con manifestazioni cliniche e radiologiche inusuali, è raccomandabile un attento ed accurato processo di diagnosi differenziale che comprenda forme IgG4-correlate, alterazioni vascolari su base genetica, forme non infiammatorie, come mediolisi arteriosa segmentale (SAM) e fibrodisplasia, ed anche istiocitosi a cellule di Langerhans e non Langerhans.

Keywords: *Vasculiti, Malattia di Herdheim-Chester, Istiocitosi.*

PHENOTYPE OF ANCA ASSOCIATED VASCULITIS ASSOCIATES WITH MAJOR CARDIOVASCULAR EVENTS: A RETROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY FROM THE LEEDS VASCULITIS COHORT

P269

A. Giollo[1], E.M.A. Hensor[2,3], J. Andrews[2,3], M.H. Buch[2 3]

[1]Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Verona; [2]Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, Leeds, United Kingdom; [3]NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds, United Kingdom

Scopo del lavoro. Patients with ANCA-associated vasculitides (AAV) are at increased risk of cardiovascular (CV) disease than the general population. The factors associated with CV involvement in AAV are poorly understood. To explore whether patient and disease-related characteristics associate with CV disease from a single-centre AAV cohort.

Materiali e Metodi. Medical records from 145 patients with AAV were reviewed and patients' diagnoses reclassified according to a validated algorithm. CV events (CVE) were defined as myocardial infarction, cerebrovascular accident, thromboembolic event, heart failure, or death/hospitalization due to CV cause. Time to first CVE was calculated; patients without CVE were censored at most recent clinical follow-up. Data on CV risk factors (hypertension, hyperlipidaemia, diabetes mellitus, chronic kidney disease stage III or higher) were collected. Putative predictors included age, sex, diagnosis (GPA, MPA, EGPA, unclassifiable AAV - UAAV), ANCA (absent, PR3, MPO), number of BVAS items, prior CV disease and number of CV risk factors. Cox proportional hazards regression was used to assess the relationship between CVE and predictors. In this exploratory analysis we used $p<0.10$ to indicate potential associations.

Risultati. 122 patients who had been followed up for between 6 months and 23 years were included in the analysis. 11/122 patients (10 %) had prior history of CV disease. 17 patients (14%) experienced a CVE within median (IQR) 5.8 (1.4, 7.6) years of diagnosis. Univariable analyses indicated older age at diagnosis, MPA and prior CVD were associated with increased risk of CVE, and that those with UAAV were at decreased risk compared to GPA. With the exception of previous CVD an adjusted model confirmed the same associations (Table).

Conclusioni. This exploratory analysis suggests that, among AAV, MPA may have a higher CV risk, whereas UAAV may be associated with a decreased risk. Along with ANCA status, AAV phenotype may inform future CV risk reduction interventions in AAV.

Keywords: *ANCA, Cardiovascolare, GPA.*

Variable		No CVE n=105	CVE n=17	Unadjusted HR (90% CI)	Adjusted HR (90% CI)	*P* value
Age: mean (SD)		49 (17)	57 (13)	1.04 (1.01, 1.07)	1.03 (1.00, 1.06)	0.049
Female: % (n)		55% (58)	41% (7)	0.76 (0.34, 1.67)	0.69 (0.28, 1.64)	0.488
Diagnosis: % (n)	**GPA**	54% (57)	65% (7)	Ref.	Ref.	
	EGPA	13% (14)	6% (1)	0.71 (0.12, 2.44)	0.38 (0.05, 2.21)	0.370
	MPA	10% (10)	29% (5)	3.37 (1.34, 7.76)	4.81 (1.46, 15.36)	0.031
	UAAV	23% (24)	- (0)	0.15 (0.00, 0.91)	0.09 (0.00, 0.83)	0.071
ANCA: % (n)	**Absent**	25% (26)	12% (2)	Ref.	Ref.	
	PR3	45% (47)	65% (11)	1.65 (0.58, 6.25)	0.33 (0.08, 1.79)	0.259
	MPO	30% (32)	24% (4)	1.62 (0.46, 6.77)	0.27 (0.05, 1.52)	0.207
BVAS items: median (IQR)		4 (3, 5)	4 (4, 5)	1.26 (0.96, 1.65)	1.35 (0.95, 1.92)	0.156
Prior CVD: % (n)		10% (11)	18% (3)	1.28 (1.17, 9.23)	2.58 (0.72, 8.03)	0.211
CVRF: median (IQR)		1 (0, 2)	1 (0, 2)	0.92 (0.59, 1.39)	0.64 (0.36, 1.04)	0.135

PREDICTORS OF LONG-TERM GLUCOCORTICOID THERAPY IN POLYMYALGIA RHEUMATICA: DISCONTINUATION IS MORE COMMON FOR PATIENTS TREATED WITH AMINOBISPHOSPHONATES

P270

A. Giollo, L. Idolazzi, F. Ghellere, O. Viapiana, D. Gatti, M. Rossini
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona

Scopo del lavoro. Glucocorticoids (GCs) are the cornerstone of polymyalgia rheumatica (PMR) therapy. Although guidelines for PMR generally recommend tapering GCs after 12-24 months, most patients are unable to discontinue GCs within the recommended timeframe. However, glucocorticoid-related adverse events can occur in up to 85% of treated cases. Patients treated with GCs should receive amino-bisphosphonates (N-BPs) for the prevention of GCs-induced osteoporosis. In this retrospective observational study, we aimed to establish: 1) the proportion of patients with PMR who do not discontinue GCs, and 2) whether the use of N-BPs may be associated with a discontinuation of GCs.

Materiali e Metodi. Data were collected from electronic medical records of Rheumatology Unit at Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata (AOUI) Verona, Italy. Patients were eligible for inclusion if they fulfilled the 2012 EULAR/ACR classification criteria for PMR. The following exclusion criteria were applied: a history of large vessel vasculitis and other diagnoses that could explain the symptoms. The main outcome was the long-term use of GCs, defined as a patient still receiving active treatment with GCs at the last evaluation available. Putative predictors included age, sex, dosage of prednisone, inflammatory markers (ESR and CRP), haemoglobin, peripheral joint involvement, use of DMARDs, number of relapses, osteoporosis and use of N-BPs. Univariable and multivariable Cox regression analyses were used to examine the association between several predictors and the outcome.

Risultati. 385/467 patients screened were eligible (median age 72 years [IQR 66-78], 64% females). Peripheral joint involvement was detected in 29%; 22% received DMARDs. The initial prednisone dose (median daily dose 20 mg [13-25]) was correlated with age, haemoglobin, CRP and ESR. More than 60% of patients were treated with N-BPs, of whom only 26% were diagnosed with osteoporosis. The median follow up time was 38 months [9-57]. Disease relapse occurred in 307 patients (80%). GCs were discontinued in 47% after a median time of 20 months [14-27], but were restarted in 39%. At the last evaluation, 276 patients (72%) were still receiving active treatment with GCs (median daily dose 5 mg [0-8]). Multiple Cox regression analysis showed that older age (HR 1.02, 95% CI 1.00-1.04, p=0.006) and CRP (HR 1.24, 95% CI 1.10-1.40, p=0.001) were associated with the long-term use of GCs, whereas significant predictors of a shorter treatment duration were the use of N-BPs (HR 0.66, 95% CI 0.50-0.88, p=0.004; Figure 1) and a higher initial dosage of prednisone (HR 0.98, 95% CI 0.96-0.99, p=0.002).

Conclusioni. Unlike current guidelines, in clinical practice, a long-term treatment with GCs in PMR is often necessary. There is a need for investigating novel treatments for PMR. This preliminary data suggests that aminobisphoshonates may have a role in the management of PMR.

Keywords: *Bisfosfonati, Polimialgia reumatica, Glucocorticoidi.*

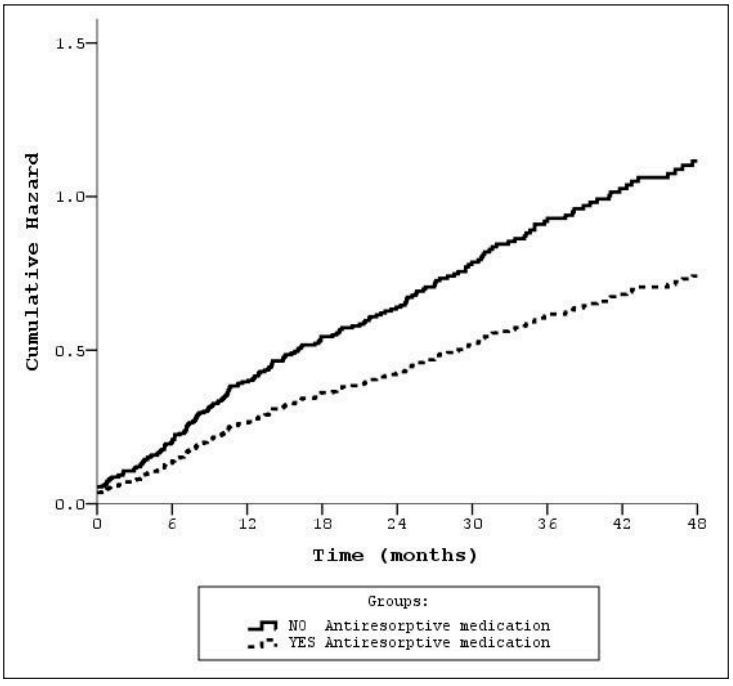


Figure 1 - Risk function of long-term GC use for the use of antiresonptive medications. Adjusted HR 0.66 (95% Cl: 0.50, 0.88), p=0.004.

PERICARDITE CRONICA RECIDIVANTE COME PRIMA MANIFESTAZIONE DI FIBROSI RETROPERITONEALE IDIOPATICA: UN CASE-REPORT

P271

L. Gigante, F. Cianci, A. Musto, E. Gremese
Reumatologia - Università Cattolica del Sacro Cuore, Milano

Background. La fibrosi retroperitoneale idiopatica rappresenta, con aneurisma infiammatorio dell'aorta e fibrosi retroperitoneale perianeurismatica, lo spettro di malattia delle periaortiti croniche. Oltre alle complicanze locali date dal coinvolgimento di organi circostanti (dolore al fianco, idroureteronefrosi), è descritta associazione con altre condizioni, come la pleuro-pericardite. La pericardite ricorrente costituisce l'evoluzione del 15-30% delle pericarditi acute; sebbene si verifichi sovente dopo inadeguata terapia del primo episodio, le cause sono generalmente non identificate e spesso immunomediate. Riportiamo un caso di pericardite ricorrente in fibrosi retroperitoneale seguito per 18 mesi presso la nostra divisione.
Caso. Paziente maschio di 62 anni con riscontro, in corso di accertamenti per picco ipertensivo, di insufficienza renale moderata, lieve idronefrosi, rialzo degli indici di flogosi (PCR 100 mg/L) e moderato versamento (max 15 mm) pericardico, quest'ultimo scarsamente responsivo a congrua terapia con FANS per due mesi. Sottoposto a TC total body con mdc, si repertava aumento del versamento pericardico fino a 3 cm e ispessimento del tessuto perivascolare a carico di arco dell'aorta e aorta addominale sovra e sottorenale. Rilevata negatività di ANCA e restante autoimmunità e, dopo pericardiocentesi, di citologico e microbiologici su liquido pericardico, si poneva diagnosi di fibrosi retroperitoneale e terapia con metilprednisone 40 mg x 2 ev per tre giorni e a seguire prednisone per os 1 mg/kg/die a scalare. Dopo circa un mese, al primo tapering dello steroide, comparsa di dispnea ingravescente e recidiva di versamento pericardico, trattato con ripresa di FANS e con colchicina 1 mg/die, con beneficio sulla dispnea e riduzione del versamento pericardico. Effettuata inoltre PET-TC (seppur in corso di PDN 0.5 mg/kg) che escludeva captazione dei grossi vasi ma mostrava captazione della fascia pre e postrenale. Al successivo follow-up a 5 mesi, per il peggioramento della funzione renale e severo scompenso glicemico, si impostava terapia con Azatioprina 2 mg/kg; l'ecocardiografia eseguita dopo 3 mesi mostrava ulteriore incremento del versamento pericardico, che appariva parzialmente organizzato e determinante pretamponamento cardiaco, trattato con ripresa del FANS. Inoltre la PET-TC a 6 mesi dalla precedente evidenziava progressione della malattia a carico delle fasce renali e del tessuto adiposo mesenteriale. Data la persistenza di elevazione della flogosi, intrapresa terapia con Anakinra in associazione ad Azatioprina, dopo 45 giorni di trattamento nuova recidiva della pericardite con versamento pericardico severo (max 38 mm) e segni di pretamponamento, che richiedeva pericardiocentesi evacuativa. Attualmente, a 6 mesi dall'inizio di terapia biotecnologica, si è assistito a stabilizzazione del versamento pericardico e della dispnea ed a riduzione del fabbisogno di FANS e steroide.
Conclusioni. La fibrosi retroperitoneale e la pericardite recidivante possono raramente associarsi. Benché il trattamento con steroide ad alte dosi sia la terapia d'elezione all'esordio, sono scarse le esperienze circa la gestione a lungo termine.

Keywords: *Fibrosi retroperitoneale, Pericardite recidivante, Periaortite.*

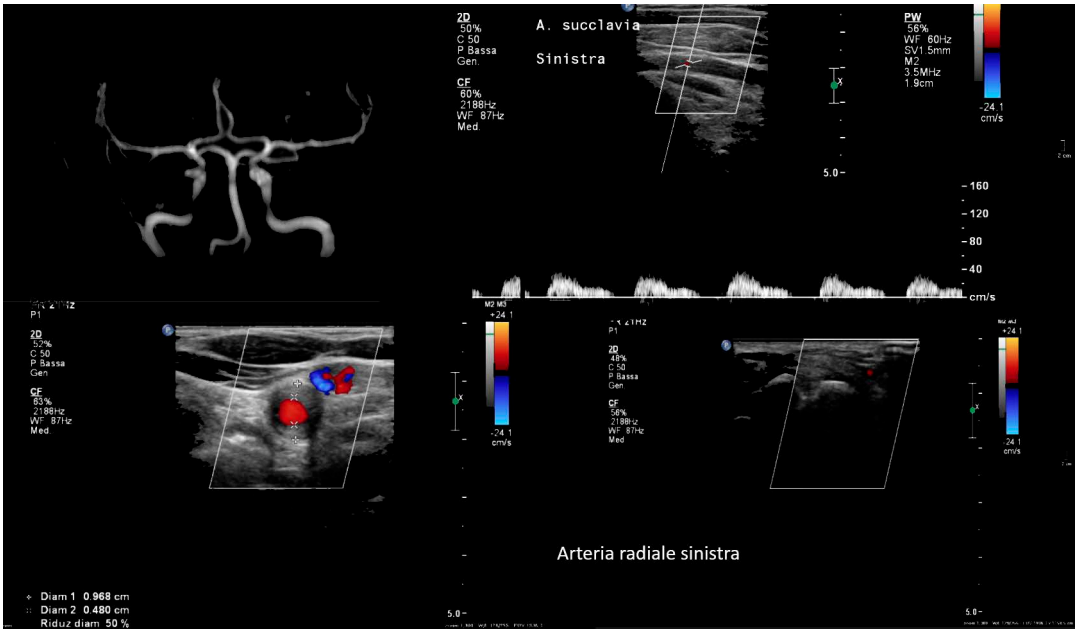
ARTERITE DI TAKAYASU, UNA MASCHERA DI FERRO

P272

F. Ghellere[1], V. Campagnol[1], S. Pieropan[2], A. Giollo[1], M. Rossini[1]
[1]U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; [2]U.O.C Pediatria, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona

Scopo del lavoro. Segnalare un caso di arterite di Takayasu, vasculite dei grandi vasi tuttora poco considerata nella popolazione pediatrica, riscontrata in una paziente di 14 anni con un ritardo diagnostico di 2 anni in quanto interpretata come sintomatologia aspecifica associata a carenza di ferro.
Caso Clinico. La ragazza giungeva all'attenzione del reumatologo, dopo il riscontro di assenza del polso radiale di sinistra durante una visita sportiva. Clinicamente la paziente riferiva da due anni astenia marcata, in seguito associata a sensazione di pesantezza e parestesie al braccio sinistro, negli ultimi tempi anche dolenzia al collo nei movimenti di flessione/estensione del capo. Precedentemente era stata diagnosticata una anemia da carenza di ferro, anche se refrattaria alla supplementazione. L'obiettività all'ingresso confermava il reperto di iposfigmia del polso radiale sinistro.
Materiali e Metodi. Si programmavano approfondimenti ematochimici e strumentali.
Esami ematochimici all'ingresso: importante aumento degli indici di flogosi (PCR 54 mg/L). Si riscontrava quadro di anemia microcitica importante (Hb 9.4 g/dl) stazionaria rispetto ai dati anamnestici, iposideremia, ferritina ai limiti superiori di norma, transferrina ai limiti inferiori.
Ecodoppler TSA: stenosi dell'arteria carotide comune bilateralmente (40-50%) per presenza di ispessimento intimale anulare.
Ecodoppler AASS: stenosi della succlavia sinistra con importante riduzione della velocità di picco sistolico (40 cm/s vs controlaterale di 130 cm/s) con modesta ectasia post-stenotica nel tratto prossimale dell'arteria ascellare.
AngioTC vasi del collo e aorta toraco-addominale: ectasia del tratto ascendente dell'arco aortico, con progressiva normalizzazione del calibro verso il tratto discendente, irregolarità parietali del tronco anonimo, stenosi carotidea bilaterale, stenosi di 2 cm della succlavia.
AngioRM vasi intracranici: stenosi dell'arteria carotide interna di sinistra, nel suo tratto intracavernoso, con aspetto filiforme, analogo reperto allo stesso livello controlateralmente.
Risultati. Dato il riscontro di ispessimento delle pareti vasali in molteplici distretti secondari alla flogosi in atto, dopo conferma della diagnosi di arterite di Takayasu, si avviava terapia con azatioprina ed IgVENA. Si proseguiva terapia farmacologica con tre boli di steroide in tre giornate successive, e una dose cortisonica di mantenimento per os.
Gli indici di flogosi risultavano in progressivo calo dopo l'avvio della terapia steroidea fino a completa negativizzazione, si osservava netto miglioramento dell'anemia dopo terapia reumatologica (Hb 12 g/dL).
Alla dimissione la paziente si presentava in buone condizioni, asintomatica e si avviava un percorso di follow-up presso l'ambulatorio di reumatologia pediatrica.
Conclusioni. Il caso evidenzia come una sintomatologia piuttosto aspecifica ma associata a un'alterazione organica (assenza di polso radiale) abbia portato al riscontro diagnostico di una vasculite con un importante coinvolgimento sistemico in una paziente pediatrica con un ritardo diagnostico di circa due anni, in quanto precedentemente inquadrata come anemia ferro-carenziale.

Keywords: *Takayasu, Vasculite dei grandi vasi, Paziente pediatrico.*



LA CRIOGLOBULINEMIA MISTA HCV CORRELATA PUÒ GUARIRE? DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO

P273

D.A. Filippini[1], M. Vinci[2], S. Jann[3], L. Belloli[1], V. Campanella[1], C. Casu[1], M. Di Cicco[1], M. Muscarà[1], M. Romano[1], E. Schito[1], E. Verduci[1], M. Puoti[4], O.M. Epis[1]

[1]S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Epatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [3]S.C. Neurologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [4]S.C. Malattie Infettive ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Uomo, 62 anni, con epatite cronica HCV+, genotipo 1b, viene avviato a terapia con peg interferon e ribavirina (2012). Dopo circa 5 mesi di trattamento compaiono porpora acuta a gambe e piedi, artralgie diffuse, astenia intensa, parestesie/ipo-anestesia a calza e deficit stenico ingravescente agli arti inferiori, parestesie/ipoestesia delle mani. Polineuropatia S/M assonale dei 4 arti all'EMG/ENG, grave agli arti inferiori. Dagli esami: vasculite crioglobulinemica (VC) in crioglobulinemia mista (CM) II tipo. Terapia: 3 plasmaferesi, prednisone 1 mg/kg/die, rituximab 1000 mg ev (ripetuti dopo 15 giorni). Rapida scomparsa della porpora e delle artralgie, progressiva ripresa della deambulazione autonoma. Dopo 6 mesi nuovo rituximab. Assenza delle crioglobuline e risalita di C4 ai limiti inferiori della norma. Dopo 2 anni, grazie ai nuovi DAA, assume per 12 settimane ledipasvir e sofosbuvir + ribavirina. Non più Rituximab, mantiene crioglobuline assenti, C4 ai limiti inferiori della norma e risposta virologica sostenuta (SVR). Presenti parestesie lievi a mani e piedi, non deficit stenici ai 4 arti.

Dalla letteratura il 50% dei pazienti HCV+ ha crioglobuline miste circolanti, ma solo il 10-15%, in genere Crio miste di II tipo, sviluppa una VC. Tra le manifestazioni cliniche la neuropatia motoria, che in genere si aggiunge alla sensitiva, può talvolta essere veloce nella comparsa, progressiva, molto invalidante. Scopo terapia CM HCV+ è impedire l'evoluzione dell'epatopatia e arrestare la VC. La negativizzazione del HCV-RNA e la scomparsa delle crioglobuline rappresentano pertanto il target terapeutico.

La terapia eziologica della CM HCV+ era in passato condizionata dai possibili eventi avversi immunomediati del peg interferon (es. comparsa o peggioramento di una neuropatia periferica) e da controindicazioni all'interferon e/o alla ribavirina, oltre che da una percentuale di SVR insoddisfacente. Nuovi DAA: senza necessità di associazione con l'interferone, alti tassi di SVR (>95%), molto buona tollerabilità. Nei pazienti con SVR: miglioramento dei sintomi della VC (raramente una loro scomparsa) e riduzione dei valori di criocrito.

La terapia della VC severa (ulcere cutanee, porpora molto ricorrente, neuropatia periferica ingravescente, soprattutto con danno motorio significativo, grave interessamento renale o gastroenterico, interessamento del SNC) richiede pertanto anche terapia immunodepressiva (rituximab), per eliminare i cloni B cellulari e le crioglobuline.

Gli studi disponibili fanno ipotizzare che nei pazienti con SVR ai DAA ma con persistenza della VC la proliferazione B cellulare possa diventare indipendente dalla replicazione virale.

Probabilmente occorre più osservazione delle 12-48 settimane della maggior parte degli studi sui DAA per ottenere anche una risposta immunologica completa. Servono ulteriori studi sul comportamento clinico/immunologico nel tempo, anche dei pazienti che per la severità della loro VC vanno incontro a terapia con Rituximab.

Il nostro caso clinico conferma come la CM HCV+ possa guarire contestualizzando la terapia eziologica e immunologica sulla base delle manifestazioni cliniche della VC.

Keywords: *Crioglobulinemia, HCV, Terapia.*

23 novembre 2018

P274 - P293 SESSIONE POSTER 16

VASCULITI E MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

Moderatori:
P. Ostuni (Treviso)*, A.G. Tavoni* (Pisa)

MALATTIA IGG4-CORRELATA: ESPERIENZA QUINQUENNALE MONOCENTRICA SU UNA CORTE ITALIANA DI 150 PAZIENTI (2013-2018) P274

M. Lanzillotta[1], E. Della Torre[1], C. Campochiaro[1], E. Bozzolo[1], R. Milani[2], L. Dagna[1]
[1]Ospedale San Raffaele, Unit of Rheumatology, Allergy, and Rare Disease, Milano; [2]Ospedale San Raffaele, Unit of Immunohematology and Trasfusion Therapy, Milano

Scopo del lavoro. La Malattia IgG4 correlata (IgG4-RD) è una condizione immuno-mediata di recente descrizione e crescente interesse reumatologico. IgG4-RD si manifesta con tumefazioni fibrotiche e con elevati livelli sierici di IgG4. I dati epidemiologici e le manifestazioni cliniche più frequenti di IgG4-RD in Italia non sono noti. Lo scopo del presente lavoro è presentare i dati della casistica italiana monocentrica più ampia di pazienti con IgG4-RD.
Materiali e Metodi. Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva di pazienti con IgG4-RD afferiti presso il nostro centro dal 2013 al 2018. I pazienti sono stati suddivisi in soggetti con diagnosi di IgG4-RD certa, probabile e possibile sulla base dei "Comprehensive Diagnostic Criteria 2011". Tutti i pazienti sono stati sottoposti a indagini cliniche, radiologiche e laboratoristiche mirate all'approfondimento degli organi coinvolti. L'attività di malattia è stata valutata con l'"IgG4-RD Responder Index". I dati sono riportati in mediana e range interquartile.
Risultati. Sono stati inclusi nello studio 150 pazienti (111 maschi, 39 femmine, M:F ratio 2.8:1). La diagnosi è stata definita certa in 75 casi (50%), probabile in 6 casi (4%) e possibile in 69 casi (46%). L'età media alla diagnosi è stata di 60 (SD 13) anni. Gli organi più frequentemente interessati sono stati il pancreas (66 casi;44%), i linfonodi (26;17%), le vie biliari (25;17%), le ghiandole salivari (21;14%), l'aorta e il retroperitoneo (12;8%), le meningi (9;6%), i seni paranasali e il setto nasale (5;3%). In 18 casi (12%) si sono registrati tumori solidi o ematologici insorti entro 10 anni precedenti e successivi la diagnosi di IgG4-RD. All'esordio le IgG4 sieriche erano elevate in 92 pazienti (61 %). Un aumento degli eosinofili e delle IgE totali è stato riscontrato in 35 (23 %) e 52 (35%) pazienti rispettivamente. I plasmablasti circolanti sono stati misurati in 88 pazienti e sono risultati elevanti in 66 (75%) (mediana 1850 cell/ml, range 600-3950). IgG4-RD responder index medio è stato di 6 (range 6-9). 55 pazienti sono stati sottoposti esclusivamente a terapia steroidea; 31 pazienti sono stati trattati con l'aggiunta di immunomodulanti (MMF, AZA, CTX); in 32 pazienti è stato somministrato rituximab. In 17 pazienti non si è impostata alcuna terapia e nei restanti 15 pazienti si è scelta una terapia chirurgica. I dati epidemiologici della nostra casistica non differiscono da quelli di altre casistiche internazionali.
Conclusioni. Il nostro studio sulla casistica nazionale monocentrica più ampia di pazienti affetti da IgG4-RD dimostra che IgG4-RD è una patologia dagli aspetti proteiformi che necessita di competenze multispecialistiche per essere gestita nel migliore dei modi. I dati del nostro studio ricalano quelli di altre corti internazionali di pazienti con IgG4-RD.

Keywords: *Malattia da IgG4, Epidemiologia, Corticosteroidi.*

PAPA SYNDROME: DIAGNOSI IN ETÀ ADULTA DI UN QUADRO CLINICO COMPLESSO

P275

M. Priora[1], M. Ditto[1], S. Parisi[1], S. Sanna[1], C.L. Peroni[1], E. Fusaro[1]
S.C. Reumatologia, A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

La sindrome PAPA (Pyogenic Sterile Arthritis, Pyoderma Gangrenosum and Acne syndrome) è una patologia ereditaria, autosomica dominante, secondaria a mutazione di un gene codificante per la CD2-binding protein1 che legando la pirina stimola la risposta infiammatoria; la mutazione facilita il legame, determinando un patologico stato proinfiammatorio.
Un uomo di 40 anni giunge alla nostra osservazione nel maggio 2018 per poliartrite. In anamnesi pregresse diagnosi di Artrite Psoriasica e follicolite pustolosa sterile/granulomatosa poste contestualmente nel 2012.
Obiettivamente è evidenziabile un quadro di sinovite attiva a carico di mani, ginocchia e caviglie bilateralmente con deformità strutturali destruenti e un quadro di follicolite diffusa suppurativa a livello del tronco e volto con lesioni ulcerate su arti inferiori, lesioni cicatriziali diffuse. In anamnesi non reperti degni di nota, salvo pregressa sospetta colite ischemica non confermata. In atto terapia corticosteroidea a dosaggio variabile (PDN 10-25 mg/die) dal 2012. Inoltre pregresso tentativo terapeutico con Methotrexato (15 mg/settimana) interrotto dopo 5-6 mesi su indicazione dermatologica per evoluzione delle lesioni follicolitiche in senso suppurativo.
Agli ematochimici riscontro di PCR elevata in controlli seriati; autoimmunità negativa. All'RX torace area di osteolisi sul terzo medio di entrambe le clavicole e lesioni erosive osteocartilaginee in sede carpale e metacarpofalangea bilateralmente. Alla PET eseguita per il pregresso sospetto di vasculite, non lesioni metabolicamente attive.
Sulla base degli elementi anamnestici, obiettivi, sierologici, strumentali e a seguito di rivalutazione dermatologica (eseguita nuova biopsia, istologia in corso) poniamo il sospetto di Sindrome PAPA.
Sulla base della clinica e dei dati disponibili in letteratura, decidiamo di intraprendere terapia con Infliximab 5mg/Kg (prima infusione in data 2/7/18).
La sindrome PAPA è una patologia autoinfiammatoria caratterizzata da coinvolgimento pauciarticolare erosivo di tipo piogenico sterile, acne cistica destruente, lesioni ulcerative agli arti inferiori in sede distale ed ascessi piogenici sterili; esordisce generalmente entro il 10° anno di età. Tuttavia sono sempre più frequenti le segnalazioni di casi ad insorgenza tardiva correlati a quadri clinici atipici generati da una mutazione a bassa penetranza con esordio sintomatologico tardivo e sfumato, in parte legati a ritardo diagnostico.
Gli esami colturali risultano negativi, le terapie antibiotiche inefficaci. Il sospetto diagnostico va confermato con l'analisi genetica che per il nostro paziente risulta in corso. La diagnosi differenziale va eseguita conl'artrite idiopatica giovanile, con la febbre periodica, con le malattie autoinfiammatorie piogeniche.
Le patologie autoinfiammatorie sono spesso misconosciute e sottodiagnosticate con il conseguente manifestarsi di danni strutturali dovuti a ritardo terapeutico. Osservazioni della più recente letteratura dimostrano l'efficacia dei farmaci biologici anti-TNF o anti-IL1 sia come agenti steroid-sparing che nei casi refrattari allo steroide (terapia generalmente di prima linea).

Keywords: *Sindrome PAPA, Malattie autoinfiammatorie, Anti-TNF.*

ARTERITE A CELLULE GIGANTI CON E SENZA INTERESSAMENTO DEI VASI EXTRACRANICI: CONFRONTO DEI DUE GRUPPI IN UNA CASISTICA MULTICENTRICA

P276

E. Cavallaro[1], L. Quartuccio[1], R. Capecchi[2], F. Angelotti[2], G. Vitiello[3], D. Cammelli[3], A.G. Tavoni[2], S. De Vita[1]
[1]Clinica di Reumatologia, Università di Udine; [2]Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Pisa; [3]Medicina Interna, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. Analisi e confronto delle caratteristiche cliniche e degli *outcomes* in pazienti affetti da arterite a cellule giganti (GCA) con variante cranica (C-GCA) e con variante extracranica (LV-GCA), in terapia con immunosoppressori.
Materiali e Metodi. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati clinici di pazienti con diagnosi di GCA afferenti a tre centri italiani dal 2007 al 2016. Tutti i pazienti del gruppo C-GCA rispettavano almeno 3/5 criteri ACR, mentre i pazienti del gruppo LV-GCA avevano evidenza di interessamento dei grossi vasi alla PET o all'angioTC. Entrambe le coorti erano caratterizzate dall'utilizzo precoce di terapia con immunosoppressori a scopo steroido-risparmiatore.
Risultati. Lo studio ha incluso 69 pazienti (caratteristiche in tab.1) di cui 38/69 appartenenti al gruppo LV-GCA e 31/69 al gruppo C-GCA. I pazienti con LV-GCA, rispetto al gruppo C-GCA, mostrano una tendenza ad avere un'età media inferiore ed una minore flogosi, pur non raggiungendo significatività statistica. Il gruppo LV-GCA è inoltre caratterizzato da una minor presenza di sindrome polimialgica [8/38, (21,1%) vs 19/31, (61,3%), p=0,01] e sintomi visivi [1/38, 2,6% vs 7/31, 22,6%, p=0.02]. All'interno del gruppo LV-GCA, methotrexate, ciclofosfamide e tocilizumab sono stati utilizzati rispettivamente in 33/38 (86,8%), 13/38 (34,2%) e 10/38 (26,3%) pazienti, mentre nel gruppo C-GCA il loro utilizzo è avvenuto in 20/31 (64,5%), 9/31 (29%) e 6/31 (19,4%) pazienti, rispettivamente. Non vi sono state differenze statisticamente significative nel tapering dello steroide, pur con una tendenza ad una maggior esposizione nel gruppo LV-GCA, in cui lo steroide è stato sospeso in 16/38 (42,1%) vs 11/31 (38,7%) del gruppo C-GCA (p=0,62), in un tempo mediano di 20 e 13 mesi rispettivamente (p=0,59). Non vi sono state significative differenze in termini di ricadute tra i due gruppi [10/31 (32,2%) pazienti del gruppo C-GCA e 14/38 (36,8%) del gruppo LV-GCA (p=0,80)]. Differente è invece la proporzione di pazienti che ha sviluppato infezioni severe (5,26% nel gruppo LV-GCA vs 32,3% del gruppo C-GCA, p=0,004), in relazione probabilmente all'età diversa dei due gruppi. 3/38 pazienti con LV-GCA avevano un aneurisma aortico, già al momento della diagnosi, nonostante questa non fosse tardiva rispetto all'esordio dei sintomi. 5/38 pazienti con LV-GCA avevano, all'esordio, una stenosi a carico di TSA (1), TSA+AASS (3), AAII (1).
Conclusioni. Il confronto tra LV-GCA e C-GCA è avvenuto finora in pochi studi, in cui i due gruppi erano disomogenei per l'utilizzo di immunosoppressori. La variante extracranica delle GCA sembrerebbe essere un subset distinto, costituito da una popolazione più giovane, contrassegnata da minori manifestazioni infiammatorie sistemiche e da minor rischio infettivo. Queste caratteristiche cliniche rendono la variante extracranica più subdola e giustificano la presenza delle complicanze stenotiche o aneurismatiche già al momento della diagnosi in una quota di pazienti.

Keywords: *Arterite a cellule giganti, Extracranica, Multicentrico retrospettivo.*

	Pazienti totali, n=69	C-GCA n=31/69	LV-GCA n=38/69	p
Età all'esordio (anni; media±DS)	69,06±7,86 anni	72,1±7,2 anni	66,6±7,6	p=0,18
Sesso, n femmine (%)	53 (76,8%)	27/31 (87,1%)	26/38 (68,4%)	p=0,09
Follow up mediano (range), mesi	41 (27-65)	34 (22,5-70,5)	45 (30,3-64)	p=0,29
PCR all'esordio [mg/L; mediana (range)]		61 (12,8-101,5)	27 (10,2-64)	p=0,07
Dose mediana (range) di steroide prednisone equivalente alla diagnosi		40 (25-55) mg/die	50 (25-60) mg/die	p=0,41
Sospensione completa dello steroide		11/31 (38,7%)	16/38 (42,1%)	p=0,62
Sospensione completa dello steroide, mesi (range)		13 (10,5-37)	20 (14-30,75)	p=0,59
Ricadute		10/31 (32,3%)	14/38 (36,8%)	p=0,80

APREMILAST NEL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI BEHÇET CON INTERESSAMENTO MUCOCUTANEO: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO

P277

A. Cariddi[1], C. Campochiaro[1], D. Vanni[1], G. De Luca[1], N. Boffini[1], E. Bozzolo[1], A. Tomelleri[1], S. Noviello[1,2], E. Baldissera[1], L. Dagna[1]
[1]Ospedale San Raffaele, Milano; [2]Policlinico di Bari

Background. La malattia di Behçet è una vasculite dei vasi di calibro variabile che coinvolge la cute, le mucose, gli occhi, i vasi arteriosi e venosi, il tratto gastrointestinale e il sistema nervoso. Le manifestazioni mucocutanee, in particolare l'aftosi orale, possono essere resistenti ai trattamenti convenzionali. Le recenti linee guida EULAR raccomandano l'uso di steroidi topici e colchicina come prima scelta per l'aftosi orale e genitale, riservando l'uso di altri immunosoppressori (azatioprina, IFNalfa, anti-TNF alfa, apremilast) a casi selezionati. Lo studio eseguito nel 2015 da Hatemi et al ha mostrato una superiorità di apremilast rispetto al placebo nel trattamento delle ulcere orali.
Scopo del lavoro. Valutazione prospettica dell'efficacia e della sicurezza di apremilast nella malattia di Behçet con interessamento mucocutaneo.
Materiali e Metodi. 5 pazienti (4 M, 1 F, età media 46±7 anni) trattati con apremilast secondo lo schema impiegato nella terapia dell'artrite psoriasica, a dosi crescenti partendo da 10 mg bid fino ad arrivare a 30 mg bid. Prima di iniziare la terapia con apremilast, abbiamo somministrato ai pazienti i questionari BSAS (Behçet's Syndrome Activity Score) e BDCAF (Behçet's disease current activity form) per valutare l'attività di malattia. Abbiamo poi rivalutato i pazienti a tre mesi dall'inizio della terapia con apremilast; abbiamo registrato inoltre gli effetti collaterali. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati test non parametrici (Wilcoxon rank test).
Risultati. Al momento dell'inizio della terapia con apremilast, 3 pazienti assumevano concomitante terapia steroidea (prednisone, dose media 11±14 mg), 1 paziente terapia con colchicina, e 4 pazienti terapia con DMARDs (1 azatioprina, 3 metothrexate). Tutti i pazienti presentavano aftosi orale, 2 aftosi genitale, 3 coinvolgimento cutaneo, 2 coinvolgimento articolare. Al momento dell'inizio della terapia con apremilast, per il BSAS la media era 48.8±4.24, per il BDCAF la media 2.4±0.7. A tre mesi, abbiamo registrato una consistente riduzione dei punteggi, in particolare del BSAS, con media 19.4±10, confermata anche al questionario BDCAF, con media 1.2±0.7. Abbiamo registrato una variazione statisticamente significativa per il punteggio del BSAS pre e post apremilast (p: 0.043), mentre per il punteggio del BDCAF non è risultata statisticamente significativa (p: 0.059). In un caso è stato possibile sospendere il prednisone, in un caso è stato possibile sospendere metothrexate. Tre pazienti hanno manifestato effetti collaterali, in due casi diarrea e in un caso prurito. Una sola paziente ha interrotto la terapia con apremilast, per effetti collaterali (diarrea).
Conclusioni. La nostra casistica, seppur di numero limitato, conferma quanto già riportato dai colleghi in merito all'efficacia di apremilast nelle manifestazioni mucocutanee della malattia di Behçet e in particolare nell'aftosi orale, con un buon profilo di sicurezza e tollerabilità.

Keywords: *Malattia di Behçet, Apremilast, Aftosi orale.*

A PROSPECTIVE OBSERVATIONAL STUDY ON THE SAFETY AND EFFICACY OF INFLIXIMAB-BIOSIMILAR IN PATIENTS WITH TAKAYASU'S ARTERITIS (TAKASIM): PRELIMINARY DATA

P278

C. Campochiaro, A. Tomelleri, C. Sembenini, S. Sartorelli, G. Cavalli, E. Baldissera, L. Dagna
Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases. San Raffaele Scientific Institute, Milano

Aim of the Study. To assess safety and efficacy of Remsima in TA patients requiring anti-TNF therapy.
Methods. 30 TA patients, diagnosed according to ACR criteria will be recruited from our TA cohort. Both biological therapy-naïve and IFX-O treated patients will be eligible. Disease activity will be assessed 6-monthly by means of MRA and PET/CT. ITAS2010, ITAS-ESR, ITAS-CRP and PGA will also be obtained 6-monthly. Baseline was defined as the time of IFX-B start. Non parametric statistic tests were used.
Results. At June 2018, 19 patients (18 female and 1 male) were included in the study and 12 patients have been on IFN-B for at least 6 months. Median age at diagnosis was 32 years (range 14-62 years). Median age at baseline was 45 years (25-70 years). Median disease duration at recruitment was 52 months (range 24-180 months). All patients were on IFX-O at the time of recruitment. Median time on IFX-O at baseline was 35 months (range 14-150 months). 3 patients had also been previously treated with other biologic therapies, 2 with tocilizumab, 1 with adalimumab. They had been switched to IFX-O due to disease progression. 18/19 patients (94.7%) were on steroid therapy (mean dose: 5±1.8 mg). 15/19 patients (78.9%) were on concomitant DMARDs therapy. DMARD therapies were kept unchanged throughout treatment, whereas steroid therapy was significantly reduced to a mean dose of 4±1.7 mg, p=0.043. One patient on IFX-B was switched to a different therapy because of poor disease control with both IFX-O and IFX-B at month 6 (progression on MRA). Mean IFX-B dose at baseline was 6.92±1.76 mg/kg. At month 6 mean IFX-B dose was 7.42±2.19 mg/kg. IFX-B dose was increased in 5 patients. Mean time interval between IFX-B infusions was kept unchanged(5.79±0.63weeks). At baseline mean CRP and ESR were 3.28±2.64 mg/L and 19.68±9.94 mm/1 h. At month 6 mean CRP and ESR were 3.4±3.12mg/L and 20.53±14.06 mm/1 h, the difference not being statically significant. At baseline mean ITAS2010, ITAS-ESR and ITAS-CRP were 7.6, 8.2, and 8 respectively. At month 6 mean ITAS2010, ITAS-ESR and ITAS-CRP were 6.1, 6.8 and 6.3 respectively, the difference not being statically significant. At month 6 PET/CT showed no disease progression in all patients compared to baseline evaluation. At month 6 MRA disclosed disease stability in 8/12 patients (66.7%), disease progression in 3/12 patients (25%) and improvement in 1 patient (8.3%). No patient experienced side effects during IFX-B infusion. 11/19 patients (57.9%) experienced low-grade side effects related to TNF blockade. 3 patients experienced herpes simplex reactivation, 1 patient viral gastroenteritis, 6 patients upper airway infection and 1 patient vaginal candidiasis. 3 patients No modification of IFX-B therapy was required.
Conclusions. Our preliminary data suggest that IFX-B is as effective and safe as IFX-O in TA patients.

Keywords: *Takayasu, Anti-TNFalpha, Large vessel vasculitis.*

POLIARTERITE NODOSA E TROMBOSI DELLA VENA RENALE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

P279

F. Bozzao[1], M. Regis[2], M. Drabenti[2], D. Rossi[2], S. Cecco[1], K. Giraldi-Smitova[1], F. Fischetti[1], L. Cerroni[3], S. Bettio[1]
[1]Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste - ASUITS, Trieste; [2]Azienda per l'Assistenza Sanitaria nr 2 - Bassa Friulana Isontina, Gorizia; [3]Università di Graz - Dipartimento di Dermatopatologia, Graz, Austria

Scopo del lavoro. La poliarterite nodosa (PAN) è una rara vasculite necrotizzante sistemica che interessa primariamente i medi vasi. Frequenti sono le complicanze ischemiche ed emorragiche, mentre è più rara la malattia tromboembolica venosa (TEV).
Materiali e Metodi. La paziente, donna di 48 anni, giungeva in Pronto Soccorso per febbre intermittente, astenia, poliartralgie, cefalea e ipertensione arteriosa diastolica (150/110 mmHg). Obiettivamente si riscontrava livaedo reticularis agli arti inferiori e multipli noduli sottocutanei agli arti superiori e al torace, in un quadro compatibile con eritema nodoso. Agli esami ematochimici VES 118 mm/h, PCR 23 mg/l; sierologia compatibile con pregressa epatite B; in range di normalità o negativi i restanti esami, tra cui ANA, anti-ENA, anti-nDNA, ANCA, fattore reumatoide e crioglobuline. La biopsia cutanea mostrava una vasculite dei vasi del derma e del tessuto sottocutaneo, con lesioni necrotiche focali e infiltrati linfoistiocitari perivascolari di tipo T e B (Figure 1 e 2). Per escludere una vasculite paraneoplastica veniva eseguita TC total body con riscontro di trombosi della vena renale sinistra (Fig. 3). Veniva quindi formulata diagnosi di PAN secondo i criteri ACR del 1990, associata a TEV, in assenza di difetti allo screening trombofilico. Alla terapia steroidea già avviata (Prednisone 1 mg/kg/die, a scalare) si associava eparina a basso peso molecololare (100 UI/kg due volte/die) e Azatioprina 100 mg/die, sostituita dopo un mese con Methotrexate (20 mg/settimana) per aumento delle transaminasi e vomito. Al controllo TC a tre mesi, risoluzione della trombosi renale, per cui si sospendeva la terapia eparinica. All'ultima visita di controllo, circa nove mesi dall'esordio, la malattia appare in remissione.
Risultati. Vi sono chiare evidenze sull'aumentato rischio di TEV in alcune vasculiti sistemiche, tra cui la malattia di Behçet e le vasculiti ANCA-relate. Contradditorie sono invece le evidenze sul rischio tromboembolico in corso di PAN, sebbene sia stato dimostrato che l'incidenza di TEV sia significativamente superiore nella PAN in fase attiva rispetto alla malattia in remissione. Emerge quindi un'importante interazione tra infiammazione e alterazione dell'emostasi in senso trombotico e ciò giustifica il ricorso alla terapia immunosoppressiva nel trattamento e nella prevenzione della TEV in corso di vasculite. Controverso è invece il ruolo e la durata della terapia anticoagulante proprio perché la manifestazione trombotica sembra essere correlata all'attività di malattia, suggerendo quindi un ruolo diretto della terapia immunosoppressiva nel ridurre la frequenza delle manifestazioni trombotiche. Inoltre, la terapia anticoagulante necessita di un attento monitoraggio, visto il rischio di complicanze emorragiche.
Conclusioni. Il nostro caso clinico ricorda che la TEV può essere una complicanza della PAN in fase attiva. Dalla revisione della letteratura emerge come siano necessari ulteriori studi clinici su larga scala sul trattamento e la prevenzione della TEV in corso di vasculite.

Keywords: *Polyarteritis nodosa, Renal vein thrombosis, Immunosuppressive therapy.*

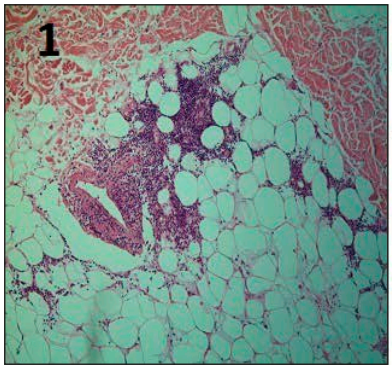


Figura 1

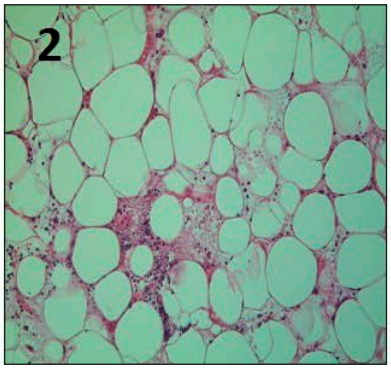


Figura 2

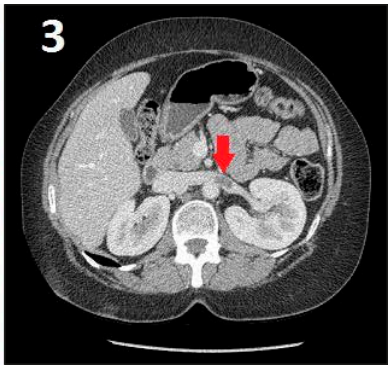


Figura 3

FORME INCOMPLETE DI GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGITE (EGPA): UNA SFIDA DIAGNOSTICO-TERAPEUTICA

P280

C. Baldini[1], F. Ferro[1], S. Galimberti[2], V. Seccia[3], M. Latorre[4], N. Luciano[1], E. Elefante[1], A. Della Rossa[1], A.G. Tavoni[5], I. Puxeddu[5], M. Mosca[1]

[1]U.O. Reumatologia, Università di Pisa; [2]U.O. Ematologia, Università di Pisa; [3]U.O. ORL, Università di Pisa; [4]U.O. Fisiopatologia Respiratoria, Università di Pisa; [5]U.O. Immunologia Clinica, Pisa

Introduzione. La granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA) è una vasculite ANCA associata che si manifesta clinicamente con fenotipi eterogenei. Nello spettro di malattia sono descritte forme "incomplete" caratterizzate da asma, ipereosinofilia, rinosinusite e impegno d'organo esclusivamente polmonare. La storia naturale di questo subset "incompleto" di EGPA e l'approccio terapeutico ottimale rimangono ancora scarsamente caratterizzati.

Scopo del lavoro: descrivere presentazione clinica, terapia e *outcome* a lungo termine di pazienti con EGPA "incompleta" confrontandoli con pazienti affetti da EGPA conclamata al fine di identificarne caratteristiche distintive che possano guidare nell'work-up diagnostico-terapeutico.

Pazienti e Metodi. Nello studio sono stati inclusi soggetti con EGPA incompleta che presentassero asma late-onset, eosinofilia ematica >10%, impegno nasale e polmonare ma non manifestazioni extrapolmonari. Le loro caratteristiche demografiche e clinico-sierologiche sono state confrontate con quelle di soggetti con EGPA conclamata. I pazienti sono stati confrontati anche relativamente alle strategie terapeutiche adottate e al long-term *outcome* (i.e recidiva/danno).

Risultati. Nello studio sono stati inclusi 108 pazienti (follow-up mediano di 5 aa (IQR 1-11)): 27 con EGPA "incompleta" e 81 con EGPA conclamata (53 "fenotipo vasculitico", 28 "fenotipo ipereosinofilico"). I pazienti con EGPA "incompleta" non differivano dagli altri né per caratteristiche demografiche né per durata di malattia ma presentavano più frequentemente quadri di polmonite eosinofila e livelli di eosinofili circolanti significativamente più bassi (p=0,001). All'esordio, i pazienti con EGPA conclamata rispetto a quelli con malattia "incompleta" presentavano in maniera statisticamente significativa l'impegno di almeno un organo a livello extra-polmonare (p=0,01). Solo 6/81 pazienti avevano esclusivamente manifestazioni polmonari e di essi 3/6 erano ANCA-MPO positivi. I glucocorticoidi in monoterapia sono stati la scelta terapeutica adottata nella maggior parte dei pazienti con forma "incompleta" di EGPA, in modo significativamente superiore che nelle forme conclamate (p=0,01). Nelle forme "incomplete" di EGPA il tasso di recidiva di malattia è risultato più basso che nell' EGPA conclamata (p=0,02) ma la frequenza di manifestazioni grumbling di malattia (i.e asma, rinosinusite) è risultata significativamente più alta (p=0,03) giustificando l'uso in cronico di steroidi e l'impiego di DMARDs a scopo steroideo risparmiatore in 12/27 pazienti (44,4%).

Conclusione. Le forme incomplete di EGPA rappresentano una sfida diagnostica e terapeutica. I pazienti presentano una malattia confinata all'apparato respiratorio con scarsa tendenza all'evoluzione multiorgano. Tuttavia, la persistenza dell'asma e dell'impegno nasale legano i pazienti all'uso di glucocorticoidi in cronico. L'impiego di DMARDs non permette la sospensione dello steroide nella maggior parte dei casi. L'avvento di nuovi farmaci biologici come il mepolizumab potrebbe rappresentare un'opzione terapeutica per questo subset di pazienti.

Keywords: *EGPA, Vasculiti ANCA, Ipereosinofilia.*

VASCULITI DEI GRANDI VASI: DESCRIZIONE RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MONOCENTRICA, DATI PRELIMINARI P281

F. Angelotti[1], M.L. Manca[1], A. Giorgetti[2], D. Sutera[1], R. Capecchi[1], P. Migliorini[1], A.G. Tavoni[1]
[1]Università di Pisa; [2]Fondazione Toscana Gabriele Monasterio, Pisa

Scopo del lavoro. Analisi della risposta clinica-sierologica-metabolica alla terapia immunosoppressiva in pazienti affetti da Vasculite dei Grandi Vasi (LVV) e confronto tra arterite a cellule giganti (GCA) ed arterite di Takayasu (TA).
Pazienti e Metodi. Coorte di 56 pz (età media 66,6 aa, 80% F), 77%GCA e 23%TA. GCA età media 71,6, 23% maschi. TA età media 50,2 aa, solo un maschio. 27/56 pz hanno effettuato terapia d'induzione con ciclofosfamide (20 GCA, 7 TA). Il DMARD principalmente utilizzato in mantenimento è MTX (32/56 pz). Tra i biologici, anti-TNFa in 5 pz (TA), tocilizumab in 6 pz (4 GCA, 2 TA) e rituximab in 4 pz (TA/GCA 3/1). Abbiamo raccolto dati clinici, sierologici e la risposta all'esame PET-TC, quando eseguita, in 7 valutazioni. I dati sono stati analizzati nell'intero gruppo e distinti per GCA/TA. Risultati. Intera casistica: alla 1ª valutazione 80% pz sintomatico, nessuno con più di 2 sintomi dalla 2ª valutazione. La riduzione dei sintomi è risultata statisticamente significativa ($p<0,001$). Significativa riduzione di VES ($p<0,001$) rispetto a valore medio iniziale, e di PCR nelle valutazioni 4, 5, 6 e 7 ($p<0,01$). Alla 1ª valutazione PET positiva in 85% dei 33 pz in cui è stata eseguita, alla 2 nel 43% (di 21), alla 3 nel 53% (di 19), alla 4 nel 54% (di 13), alla 5 nel 42% (di 12), alla 6 nel 50% (di 6) e all'ultima nel 41% (di 27). Si osserva una diminuzione del numero di PET positive. Dal confronto maschi/femmine nell'intero gruppo sono stati riscontrati valori inferiori degli indici di flogosi ed un numero minore di sintomi nel genere maschile. Confronto GCA/TA: l'età è risultata significativamente inferiore nel gruppo TA ($p<0,001$). I pazienti TA hanno una maggiore sintomaticità rispetto ai GCA. Non è emersa una differenza significativa nell'andamento degli indici di flogosi tra i due gruppi. Alla 1 valutazione la PET è risultata positiva nell'88% dei GCA (sottoposti all'esame) vs. 71% dei TA, alla 2 46 vs. 37%, alla 3 43 vs. 80%, alla 4 50 vs. 60%, alla 5 17 vs. 67%, alla 6 25 vs. 100%, e all'ultima 41 vs. 40%.
Conclusioni. L'analisi retrospettiva dei dati clinici, sierologici e metabolici conferma l'efficacia della terapia immunosoppressiva in pazienti affetti da LVV. In particolare è stata evidenziata una significativa riduzione delle manifestazioni cliniche e dei markers di flogosi. Sebbene non abbia raggiunto la significatività statistica è possibile anche evidenziare una negativizzazione dell'esame PET, indicando l'efficacia della terapia anche nel controllo dell'infiammazione vascolare subclinica. Gli uomini affetti da LVV sono una categoria che potrebbe beneficiare della PET ai fini di diagnosi e monitoraggio, avendo un quadro clinico-sierologico più subdolo.

Keywords: *Vasculiti sistemiche, Aortite, Vasculiti grandi vasi.*

DESCRIZIONE DI TRE CASI DI SINDROME DI COGAN E DELLA RISPOSTA AL TRATTAMENTO IMMUNOSOPPRESSIVO

P282

F. Angelotti, D. Sutera, D. Giannini, S. Berrettini, F. Forli, G. Gabbriellini, P. Migliorini, A.G. Tavoni
Università degli Studi di Pisa

Scopo del lavoro. La sindrome di Cogan (CS) è una rara malattia infiammatoria cronica caratterizzata da cheratite interstiziale non sifilitica (IK) e sintomi vestibolo-uditivi che ricordano la malattia di Meniere. Oltre al coinvolgimento oculare e audiovestibolare, sono riportate numerose manifestazioni sistemiche, tra cui anche vasculiti. Il trattamento medico della CS dipende dalla gravità della malattia al momento della diagnosi. In caso di patologia dell'orecchio interno, grave infezione dell'occhio o vasculite sistemica, viene utilizzata la terapia immunosoppressiva e la prima scelta sono i glucocorticoidi sistemici (GC). La mancata risposta entro 2-3 settimane, l'incapacità di ridurre il GC, o lo sviluppo di steroido-tossicità significativa sono indicazioni per l'uso di ulteriori farmaci immunosoppressivi, quali ciclofosfamide (CFX), azatioprina (AZA), methotrexate (MTX), ciclosporina, antagonisti del fattore di necrosi tumorale (anti-TNFa), rituximab (RTX) e tocilizumab (TCZ). L'esperienza circa l'uso di questi è ancora scarsa e si basa per lo più su casi clinici riportati in letteratura.
Materiali e Metodi. Descrizione di tre casi clinici di probabile CS seguiti presso il nostro Centro e della risposta al trattamento immunosoppressivo. Caso clinico 1: donna, 25 anni, sviluppa una CS atipica senza manifestazioni sistemiche. Caso clinico 2: uomo, 74 anni, sviluppa una CS atipica con sintomi sistemici. Caso clinico 3: donna, 22 anni, sviluppa una CS tipica associata a vasculite sistemica.
Risultati. Caso clinico 1. Dopo una terapia d'induzione con boli di steroide, inizia mantenimento con terapia steroidea ed AZA con buon controllo.
Caso clinico 2. Viene inizialmente trattato con terapia steroidea e MTX, che viene però sospeso per anemia megacariocitica. Con la sola terapia steroidea presenta riacutizzazione. Il paziente viene trattato con boli di steroidi e CFX fino alla dose totale di 9 g. Successivamente intraprende terapia con TCZ, con rapido e stabile miglioramento delle condizioni cliniche e sierologiche.
Caso clinico 3. Rapido miglioramento con boli di GC, ma alla riduzione di dose presenta riacutizzazione. Vengono inizialmente associatai MTX ed anti-TNFa, con un buon controllo dei sintomi oculari, ma non di quelli costituzionali e dei marcatori di infiammazione. La PET mostra inoltre un'aortite attiva. L'anti-TNFa viene sostituito con TCZ, con miglioramento della risposta clinica e sierologica.
Conclusioni. La CS è una malattia rara il cui trattamento è basato principalmente su GC, ai quali la maggior parte dei pazienti mostra una buona risposta. Tuttavia le indicazioni terapeutiche in caso di regime steroid-sparing o di trattamento alternativo in caso di fallimento non sono ancora chiare. Nella nostra esperienza tra i DMARD, abbiamo osservato una buona efficacia e tollerabilità di AZA in un caso di CS atipico senza sintomi sistemici. Nei due casi di CS con sintomi sistemici, TCZ si è dimostrato uno steroido-risparmiatore efficace nel controllo delle manifestazioni clinico-sierologiche e ben tollerato dopo fallimento di DMARD tradizionale e di anti-TNFa.

Keywords: *Sindrome di Cogan, Vasculiti sistemiche, Malattie infiammatorie.*

EFFICACIA DELLA TERAPIA CON COBIMETINIB PER IL TRATTAMENTO DELLA MALATTIA DI ERDHEIM-CHESTER

P283

A. Tomelleri, C. Campochiaro, G. De Luca, G. Cavalli, L. Dagna
IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Scopo del lavoro. Valutazione dell'efficacia e della sicurezza della terapia con cobimetinib, inibitore di MEK, nel trattamento della malattia di Erdheim-Chester (ECD) in pazienti refrattari o con controindicazioni alla terapia convenzionale.
Materiali e Metodi. Abbiamo analizzato retrospettivamente i risultati del trattamento con cobimetinib in 4 pazienti (2 uomini e 2 donne) con diagnosi di ECD confermata istologicamente seguiti presso il Nostro Centro. Cobimetinib è stato somministrato in 3 pazienti in monoterapia e in 1 paziente in associazione ad anakinra, alla dose di 40 mg die per 21 giorni consecutivi in cicli di 28 giorni. I pazienti hanno fornito un consenso informato a tale trattamento. È stata eseguita una valutazione clinica e radiologica completa (scintigrafia ossea, TC torace-addome, RM encefalo, RM cardiaca) sia prima dell'inizio della terapia che a distanza di 12 mesi.
Risultati. Le caratteristiche cliniche dei 4 pazienti sottoposti a terapia con cobimetinib sono riassunte nella tabella 1. L'età media al momento dell'inizio di cobimetinib era di 51 anni e la durata media di malattia dalla diagnosi circa 39 mesi. Tutti e 4 i pazienti presentavano la tipica infiltrazione delle ossa lunghe e, inoltre, avevano coinvolgimento o cardiaco o cerebrale (noti fattori prognostici negativi di malattia). In 3 pazienti la terapia di I linea è stata l'IFNα-pegilato; in 1 paziente è stato preferito anakinra in quanto la malattia è esordita con un quadro di pericardite acuta. In 2 pazienti è stata riscontrata la presenza della mutazione BRAFV600E. Di questi, 1 paziente - prima di iniziare cobimetinib - è stato trattato con vemurafenib, sospeso però per una grave reazione infiammatoria sistemica; nell'altro, invece, vemurafenib non è stato iniziato per riscontro di allungamento del QTc (controindicazione a tale terapia). In tutti e 4 i pazienti è stato documentato un miglioramento delle manifestazioni da malattia (vedi tabella 1 per dettagli). Il farmaco è stato globalmente ben tollerato; l'effetto collaterale più comune è risultato essere la diarrea.
Conclusioni. Cobimetinib rappresenta una valida alternativa terapeutica in pazienti affetti da forme aggressive di ECD che non presentano la mutazione BRAF V600E o che, pur presentando tale mutazione, hanno fallito o presentano controindicazioni alla terapia con vemurafenib.

Keywords: *Malattia di Erdheim-Chester, Istiocitosi sistemiche, Cobimetinib.*

Tabella I

	Paziente 1	Paziente 2	Paziente 3	Paziente 4
Sesso, età (anni)	Maschio, 39	Maschio, 66	Femmina, 54	Femmina, 45
Manifestazioni da ECD	- Infiltrazione delle ossa lunghe - Diabete insipido - Interstiziopatia polmonare - Infiltrazione cerebrale - Xantelasmi cutanei	- Infiltrazione delle ossa lunghe - Pericardite - Infiltrazione cardiaca - Infiltrazione peri-aortica - Fibrosi retroperitoneale - Infiltrazione retrorbitaria	- Infiltrazione delle ossa lunghe - Diabete insipido - Interstiziopatia polmonare - Infiltrazione cerebrale - Papule cutanee arti agli inferiori	- Infiltrazione delle ossa lunghe e mandibolare - Diabete insipido - Xantelasmi e xantomi cutanei - Infiltrazione cerebrale e meningea
Intervallo tra diagnosi di ECD e inizio cobimetinib	41 mesi	8 mesi	36 mesi	72 mesi
BRAF status	BRAF V600E	BRAF V600E	BRAF wild-type	BRAF wild-type
Trattamenti precedenti a cobimetinib	- IFNa pegilato (sospeso per comparsa di tiroidite autoimmune) - Vemurafenib (sospeso per reazione infiammatoria sistemica)	- Anakinra (efficace nel trattamento delle manifestazioni sistemiche e ossee e del coinvolgimento cardiaco/pericardico; progressione della fibrosi retroperitoneale)	- IFNa pegilato (sospeso per progressione di malattia)	- IFNa pegilato (sospeso per progressione di malattia)
Risposta dopo 12 mesi di terapia con cobimetinib	Riduzione delle lesioni cerebrali; riduzione del dolore osseo; riduzione degli xantelasmi	Riduzione della fibrosi retroperitoneale	Miglioramento clinico del quadro neurologico; miglioramento della dispnea; riduzione della captazione ossea alla scintigrafia	Riduzione del dolore osseo e della captazione ossea alla scintigrafia; riduzione di xantelasmi e xantomi cutanei; scomparsa della singola lesione cerebrale
Effetti collaterali	Diarrea occasionale Rash acneiforme	Diarrea occasionale	Diarrea occasionale	Diarrea occasionale Telogen effluvium

EFFICACIA DI ADALIMUMAB E INFLIXIMAB NELLA VASCULITE RETINICA REFRATTARIA INADEGUATAMENTE RESPONSIVA AD ALTRE TERAPIE IMMUNOSOPPRESSIVE

P284

C. Fabiani[1], J. Sota[2], D. Rigante[3], A. Vitale[2], G. Emmi[4], G. Lopalco[5], L. Vannozzi[6], S. Guerriero[7], A. Bitossi[6], I. Orlando[2], R. Franceschini[8], B. Frediani[2], M. Galeazzi[2], F. Iannone[5], G.M. Tosi[8], L. Cantarini[2]

[1]U.O. Oftalmologia, Humanitas Clinical and Research Center, Milano; [2]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Siena; [3]Istituto di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [4]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze; [5]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; [6]U.O. Oftalmologia, Università degli Studi di Firenze; [7]Dipartimento di Oftalmologia e Otolaringologia, Università degli Studi di Bari; [8]U.O. Oftalmologia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. L'obiettivo primario dello studio era quello di valutare l'efficacia degli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF)-alfa adalimumab (ADA) e infliximab (IFX) nel trattamento della vasculite retinica (VR) refrattaria, durante un periodo di follow-up di 12 mesi. Obiettivi secondari erano quelli di:

1) valutare l'impatto della terapia con immunosoppressori convenzionali (cDMARDs) e della diversa linea biologica di trattamento;
2) valutare eventuali differenze in termini di efficacia tra ADA e IFX;
3) valutare le conseguenze delle terapie biologiche sull'acuità visiva misurata attraverso la best corrected visual acuity (BCVA);
4) valutare corticosteroid-sparing effect;
5) insorgenza di complicanze oculari durante il trattamento con anti-TNF-alfa.

Table I - Baseline demographic, clinic and therapeutic data from patients enroleed.

Patients (no.)	48
Gender (M/F)	28/20
Age (mean ± SD)	37.96 ± 10.02
Age at RV onset (mean ± SD)	30.58 ± 11.01
Duration of ocular disease (mean ± SD)	7.42 ± 5.42
Laterality	Bilateral ($n = 34$)
	Monolateral ($n = 14$)
Anatomical pattern of associated uveitis	Anterior uveitis ($n = 3$)
	Posterior uveitis ($n = 24$)
	Panuveitis ($n = 16$)
Diagnosis of the systemic disease	Behçet's disease ($n = 35$)
	Spondyloarthritis ($n = 4$)
	Crohn's disease ($n = 1$)
Concomitant treatment with cDMARDs (25/48)	Methotrexate ($n = 7$)
	Cyclosporine ($n = 9$)
	Azathioprine ($n = 8$)
	Mycophenolate mofetil ($n = 1$)
Previous cDMARDs (36/48)	Cyclosporine ($n = 22$)
	Methotrexate ($n = 10$)
	Azathioprine ($n = 12$)
	Sulfasalazine ($n = 2$)
	Mycophenolate mofetil ($n = 2$)
Biologic line of treatment	1° ($n = 36$)
	2° ($n = 10$)
	3° ($n = 1$)
	4° ($n = 1$)

cDMARDs, conventional disease modifying anti-rheumatic drugs; *F*, females; *M*, males; *SD*, standard deviation; *RV*: retinal vasculitis

Materiali e Metodi. Dati demografici, clinici e terapeutici sono stati retrospettivamente raccolti e sottoposti ad analisi statistica.

Risultati. Sono stati arruolati 48 pazienti (82 occhi), di cui 22 (45.8%) hanno ricevuto IFX e 26 (54,2%) ADA. La percentuale dei pazienti che raggiungevano la remissione della VR a 3 e 12 mesi risultava pari a 54 e 86% rispettivamente. Una riduzione significativa nel numero di pazienti con VR attiva rispetto al baseline veniva individuata sia nel follow-up a 3 mesi ($p<0.0001$) che a 12 mesi ($p<0.0001$). Allo stesso modo, una riduzione statisticamente significativa nel numero di recidive della VR si riscontrava tra il follow-up a 3 e quello a 12 mesi. Nessuna differenza in termini di risoluzione della VR veniva riscontrata tra:

1) i pazienti sottoposti a monoterapia e quelli co-trattati con cDMARDs sia a 3 ($p=0.560$) che a 12 mesi ($p=0.611$);
2) i pazienti biologic-naive e quelli precedentemente trattati con altri farmaci biologici sia a 3 ($p=0.497$) che a 12 mesi ($p>0.99$);
3) e tra pazienti trattati con ADA e quelli in terapia con IFX ($p=0.357$). Durante il periodo dello studio è stato osservato un significativo corticosteroid-sparing effect ($p=0.0002$), mentre i valori della BCVA non differivano significativamente ($p=0.950$).

Conclusioni. I risultati di questo studio suggeriscono un'ottima efficacia degli inibitori monoclonali del TNF-alfa nel trattamento della VR non-infettiva e refrattaria a precedenti terapie immunosoppressive. Tali farmaci hanno mostrato infatti una rapidità di efficacia nonché un'efficacia duratura nel tempo.

Nei pazienti che non hanno risposto a 3 mesi dall'inizio del trattamento è possibile ottenere una risposta clinica anche dopo il 3 mese di follow-up. La suddetta efficacia non è influenzata dalla diversa linea biologica di trattamento o dal concomitante utilizzo dei cDMARDs, mostrando allo stesso tempo un significativo corticosteroid-sparing effect e una capacità di preservare l'acuità visiva.

Keywords: *Vasculite retinica, Infliximab, Adalimumab.*

EFFICACIA E SICUREZZA DI GOLIMUMAB E CERTOLIZUMAB PEGOL NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE SEVERA E MULTI-REFRATTARIA

P285

J. Sota[1], C. Fabiani[2], A. Vitale[1], G.M. Tosi[2], B. Frediani[1], M. Galeazzi[1], L. Cantarini[1]
[1]U.O. Reumatologia, Universtià degli Studi di Siena; [2]U.O. Oftalmologia, Humanitas Clinical and Research Center, Milano; [2]U.O. Oftalmologia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Scopo del nostro studio era quello di valutare l'efficacia di golimumab (GOL) e certolizumab pegol (CZP) nel trattamento dell'uveite cronica e refrattaria a precedenti farmaci biologici e immunosopressori convezionali.
Materiali e Metodi. 21 pazienti trattati con GOL o CZP con uveite di lunga durata e affetti da diverse patologie sistemiche, sono stati valutati in termini di numero di recidive di uveite, drug survival, corticosteroid-sparing effect e variazioni nell'acuità visiva valutata attraverso la best corrected visual acuity (BCVA).
Risultati. Una riduzione significativa del numero di recidive di uveite (da 45 recidive per 100 pazienti/anno a 15 recidive per 100 pazienti/anno) è stata osservata tra i 12 mesi precedenti l'inizio del trattamento e i 12 mesi successivi all'inizio della terapia biologica con GOL e CZP (p=0.031). La drug survival a 3 anni per GOL e CZP risultava pari a 50% e a 50,4% rispettivamente, senza differenze statisticamente significative tra i due diversi farmaci. Relativamente all'acuità visiva (BCVA) e al consumo di corticosteroidi per via sistemica (corticosteroid-sparing effect) tra il baseline e l'ultimo follow-up, non emergevano differenze statisticamente significative. Non si verificavano eventi avversi seri.
Conclusioni. I nostri dati suggeriscono una buona efficacia e un buon profilo di sicurezza sia di GOL che di CZP. Questi farmaci biologici possono pertanto rappresentare una valida alternativa terapeutica in pazienti con uveite refrattaria ad immunosopressori convenzionali e ad altri inibitori monoclonali del fattore di necrosi tumorale- alfa. Il nostro studio mostra infatti che GOL e CZP in pazienti multirefrattari possono determinare una significativa riduzione delle recidive di uveite, preservano l'acuità visiva e mostrano una buona drug-retention rate.

Keywords: *Uveitis, Golimumab, Certolizumab pegol.*

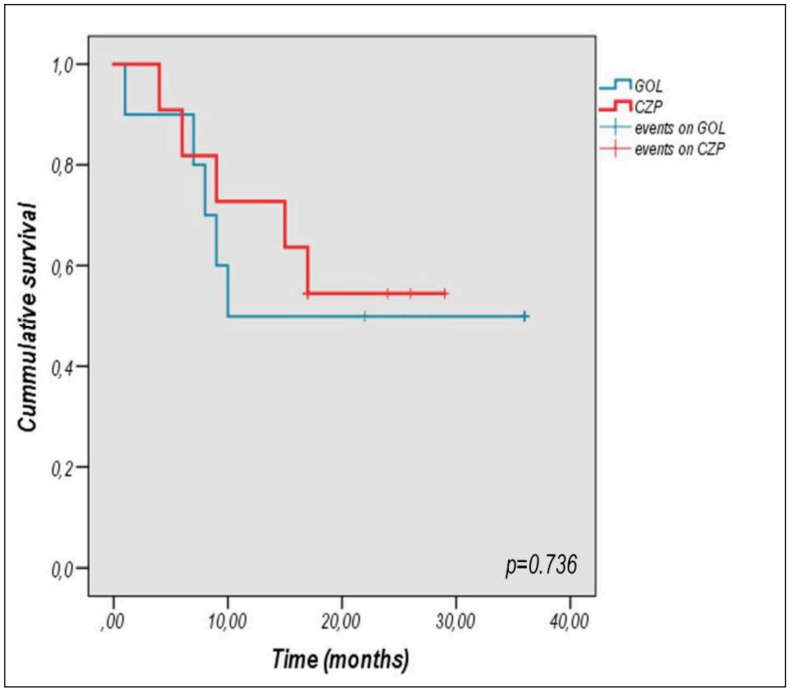


Figure 1 - Kaplan-Meier curves among patients with golimumab (GOL) and certolizumab pegol (CZP).

CORRELAZIONE TRA I LIVELLI DI SIERO AMILOIDE-A E LE CARATTERISTICHE CLINICHE, TERAPEUTICHE E DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA NEI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI BEHÇET

P286

J. Sota[1], A. Vitale[1], D. Rigante[2], I. Orlando[1], O.M. Lucherini[1], A.S. Simpatico[1], G. Lopalco[3], R. Franceschini[4], M. Galeazzi[1], B. Frediani[1], C. Fabiani[4], G.M. Tosi[4], L. Cantarini[1]

[1]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Siena; [2]Istituto di Pediatria, Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Roma; [3]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; [4]U.O. Oftalmologia, Università degli studi di Siena

Scopo del lavoro. La malattia di Behçet è una patologia infiammatoria cronica, potenzialmente letale e accompagnata da differenti impegni d'organo. Attualmente, non sono disponibili marcatori laboratoristici che correlino con l'attività di malattia o che prevedano eventuali riacutizzazioni o specifiche manifestazioni di malattia. Obiettivi del nostro studio erano quelli di: ricercare una correlazione tra i livelli di siero amiloide A (SAA) circolanti e l'attività di malattia misurata con il Behçet disease current activity form (BDCAF); di identificare i valori di SAA associati ad una elevata attività di malattia; di ricercare eventuali associazioni tra la presenza dei diversi interessamenti d'organo, cosi come la presenza di manifestazioni d'organo maggiore (interessamento oculare, gastroitnestinale, neurologico e/o vascolare) con i diversi cutt-of di SAA; infine, di valutare l'influenza della terapia biologica sui livelli di SAA.

Materiali e Metodi. Venivano raccolti 95 campioni sieroematici ottenuti da 64 pazienti in diverse fasi di attività di malattia con i rispettivi dati demografici, clinici e terapeutici.

Risultati. Non emergeva nessuna correlazione tra I livelli di SAA e l'attività di malattia (Spearman rho=0.085; p=0.411), mentre una differenza statisticamente significativa nei valori medi di BDCAF è stata identificata tra i pazienti con livelli di SAA<200 mg/l e quelli che presentavano valori di SAA >200 mg/l (p=0.027). Inoltre, valori di SAA superiore a 200 mg/l erano significativamente associati con coinvolgimento d'organo maggiore (p=0.008). Una significativa associazione veniva identificata tra i valori di SAA maggiori di 150 mg/dl e la presenza di manifestazioni oculari (uveite e/o vasculite retinica) (p=0.008), cutanee (p=0.002) e a carico delle mucose (p=0.012). I pazienti sottoposti a terapia con farmaci biotecnologici presentavano valori di SAA inferiori a 200mg/l significativamente più spesso rispetto ai pazienti non trattati con tali farmaci (p=0.012).

Conclusioni. I livelli di SAA non rappresentano un biomarker di attività di malattia. Tuttavia, in base anche all'entità dell'incremento, tale parametro laboratoristico potrebbe essere un utile predittore di coinvolgimento d'organo maggiore e recidiva di malattia oculare.

Keywords: *Malattia di Behçet, Siero Amiloide A, Attività di malattia.*

RETENTION RATE DI INFLIXIMAB IMPIEGATO NEL TRATTAMENTO DELL'UVEITE ASSOCIATA A MALATTIA DI BEHÇET DURANTE UN PERIODO DI FOLLOW-UP DI 10 ANNI

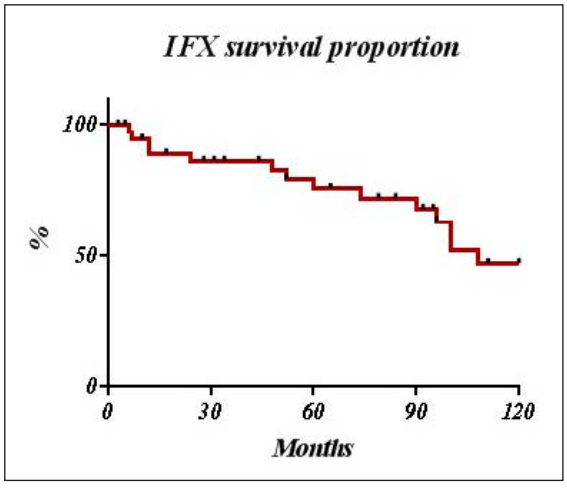
P287

J. Sota[1], C. Fabiani[6], A. Vitale[1], G. Emmi[2], L. Vannozzi[3], G. Lopalco[4], S. Guerriero[5], V. Venerito[4], I. Orlando[1], R. Franceschini[6], B. Frediani[1], M. Galeazzi[1], F. Iannone[4], G.M. Tosi[6], L. Cantarini[1]

[1]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Siena; [2]U.O. Immunologia, Università degli Studi di Firenze; [3]U.O. Oculistica, Università degli Studi di Firenze; [4]U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; [5]Università degli Studi di Bari; [6]U.O. Oftalmologia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. L'obiettivo principale del nostro studio era quello di valutare la drug retention rate di Infliximab (IFX) impiegato nel trattamento dell'uveite associata a malattia di Behçet (MB). Ulteriori obiettivi consistevano nella valutazione dell'impatto del concomitante utilizzo di disease modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs) sulla drug retention rate di IFX e sulla valutazione di eventuali differenze in base alla diversa linea biologica di trattamento.

Materiali e Metodi. I tassi di sopravvivenza sono stati studiati tramite i grafici di Kaplan-Meier, ed il test dei rank logaritmici veniva impiegato per comparare le diverse curve di sopravvivenza.



Risultati. 40 pazienti (per un totale di 70 occhi) sono stati arruolati nello studio. La drug retention rate a 12-, 24-, 60 e 120 mesi di follow-up risultava pari a 89.03%, 86.16%, 75.66%, 47.11% rispettivamente. Non sono state trovate differenze statisticamente significative nella drug retention rate di IFX in base al concomitante utilizzo di DMARDs (p=0.20), mentre sono state osservate differenze statisticamente significative per quanto riguarda la diversa linea biologica di trattamento (p=0.014). Nessuna differenza significativa è stata riscontrata tra i pazienti che continuavano il farmaco ed il sottogruppo che interrompeva il trattamento quando comparati per età (p=0.44), sesso (p=0.07), età di esordio della malattia (p=0.87), durata della MB (p=0.17), età d'esordio dell'uveite (p=0.26), durata dell'uveite (p=0.28), e la presenza/assenza dell'HLA-B51 (p=0.71). L'acuità visiva migliorava significativamente all'ultimo follow-up rispetto al baseline (p=0.047). Inoltre veniva riscontrato un significativo corticosteroid-sparing effect (p<0.0001)

Conclusioni. Nel follow-up a lungo termine, la drug retention rate di IFX nell'uveite associata a MB è eccellente e non risulta essere influenzata dal concomitante impiego di DMARDs convenzionali. Al contrario, la diversa linea biologica di trattamento sembra determinare differenze significative sulla ritenzione del farmaco come dimostrato dalla più alta retention rate nei pazienti naïve a farmaci biologici. Noti fattori prognostici negativi non impattano sul tasso di interruzione. Infine, IFX si è dimostrato efficace nel determinare un miglioramento significativo dell'acuità visiva e un corticosterpoid-sparing effect.

Keywords: *Malattia di Behçet, Infliximab, Drug retention rate.*

QUALITÀ DELLA VITA CORRELATA ALLA SALUTE E SUA ASSOCIAZIONE CON LA PERCEZIONE DELLA MALATTIA, LE STRATEGIE DI COPING E LA DISTRIBUZIONE DELLA DIPENDENZA NELLE MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE

P288

P. Sfriso[1], L. Giudici[2], P. Galozzi[1], S. Bindoli[1], L. Punzi[1], S. Cipolletta[2]
[1]U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; [2]Dipartimento di Psicologia Generale, Università di Padova

Scopo del lavoro. Valutare la qualità della vita correlata alla salute (HRQoL) e i livelli di ansia e depressione nei disordini autoinfiammatori sistemici (SAID), e indagare se la percezione della malattia, le strategie di coping e la distribuzione della dipendenza influiscono sul modo in cui i pazienti valutano la loro salute e benessere psicologico.
Materiali e Metodi. 31 pazienti (21 femmine e 10 maschi, di età compresa tra 38,4±12,1 anni) affetti da patologie autoinfiammatorie sono stati reclutati presso l'ambulatorio per il follow-up delle malattie autoinfiammatorie. Ai partecipanti è stato chiesto di completare il questionario SF-36, lo State-Trait Anxiety Inventory (STAI), il Beck Depression Inventory-II (BDI-II), la nuova versione italiana del Coping Orientation for Problem Experiences (COPE), l'Illness Perception Questionnaire-Revised (IPQ-R) e le Griglie di dipendenza. Le analisi sono state effettuate mediante correlazioni e regressione multipla.
Risultati. I pazienti con SAID avevano una HRQoL peggiore rispetto alla popolazione generale italiana e le donne avevano livelli più alti di depressione. I pazienti percepivano la loro malattia come causata essenzialmente da fattori medici e tendevano a fare affidamento principalmente su se stessi. L'alterata HRQoL era associata all'adozione di strategie di evitamento, ad una forte identità della malattia, alla convinzione che il disturbo autoinfiammatorio possa portare gravi conseguenze, alla percezione di scarso controllo sulla malattia e sul suo trattamento. Una migliore HRQoL mentale e minori ansia e depressione erano associate a un maggiore senso di controllo personale riguardo alla malattia e ad un maggior numero di risorse su cui i pazienti potevano confidare per ottenere aiuto.
Conclusioni. Questi risultati suggeriscono che, al fine di migliorare la qualità della vita ed il benessere psicologico dei pazienti, gli interventi terapeutici dovrebbero prendere in considerazione anche i fattori psicologici come strategie di coping, convinzioni riguardanti la malattia e distribuzione della dipendenza.

Keywords: *Malattie autoinfiammatorie, Qualità di vita, Coping.*

UN CASO DI MORBO DI STILL DELL'ADULTO CON SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA TRATTATO CON SUCCESSO CON TOCILIZUMAB

P289

N. Romeo[1], S. D'Agnano[2], G. Pettiti[3], G. Gollè[4], E. Migliore[4], C. Bracco[4], C. Brignone[4], F. Serale[1], L. Fenoglio[4]
[1]SSD Reumatologia ASO S. Croce e Carle, Cuneo; [2]Scuola di Specializzazione Medicina Interna, Torino; [3]Scuola di Specializzazione Reumatologia, Pavia; [4]S.C. Medicina Interna ASO S. Croce e Carle, Cuneo

Introduzione. Il morbo di Still dell'adulto (AOSD) è una rara malattia sistemica infiammatoria a eziologia incerta, caratterizzata da picchi febbrili quotidiani, rash fugace, poliartralgie, leucocitosi neutrofila e possibile coinvolgimento multiorganico. Le complicanze dell'AOSD sono numerose, la più temibile è la sindrome da attivazione macrofagica (MAS) presente nel 12-15 % dei casi ed associata ad un tasso di mortalità dal 5 al 39%, caratterizzata da una "tempesta citochinica" in cui le principali interleuchine coinvolte sono IL-1, IL-18 e IL-6. Può presentarsi in qualsiasi momento dell'AOSD. La diagnosi è possibile grazie ai criteri di PRINTO 2016, secondo cui può essere sospettata in caso di febbre, iperferritinemia e almeno due tra i seguenti elementi: trombocitopenia, aumento aspartato amintransferasi, ipertrigliceridemia e ipofibrinogenemia, indipendentemente dalla presenza o meno di emofagocitosi. A causa della rarità, non vi sono protocolli di terapia per la MAS che complica l'AOSD validati e ci si affida ai case reports e case series, da cui emerge che i cortisonici sono i farmaci di riferimento sebbene il 50% dei pazienti sia resistente. Nasce perciò la necessità di affiancare farmaci efficaci nel contrastare questa temibile complicanza.
Materiali e Metodi. Presentiamo il caso di un ragazzo di 21 anni ricoverato in Medicina Interna per riacutizzazione di AOSD. Presentava febbre intermittente da 10 giorni, rash, farigondinia, poliartralgie e tumefazioni delle MCF; i dati di laboratorio mostravano leucocitosi (> 28100), PCR 93 mg/dl e iperferritinemia (1674 ng/ml). È stato trattato inizialmente con terapia antibiotica empirica ad ampio spettro e cortisonici ev con apparente miglioramento clinico e dei parametri laboratoristici. Sono state escluse patologie infettive e autoimmuni. Nei giorni successivi tuttavia vi è stata ripresa di febbre persistentemente elevata e non responsiva al paracetamolo, pancitopenia con ipertrigliceridemia, iperferritinemia (7003 ng/ml) e valori di aspartato aminotrasferasi pari a 1127 U/l. Questi valori rispecchiavano i criteri PRINTO per la diagnosi di MAS che complica il Morbo di Still. Abbiamo effettuato boli di metilprednisolone per tre giorni, seguiti da metilprednisolone 1 mg/kg/die e infusione di immunoglobuline endovenose. Per lo scarso beneficio e il peggioramento clinico abbiamo ritenuto opportuno somministrare l'anticorpo monoclonale anti IL-6 Tocilizumab.
Risultati. già nei giorni successivi alla prima somministrazione si è avuto un netto miglioramento delle condizioni cliniche e possibilità di ridurre gradualmente lo steroide. A distanza di quattro mesi dalla dimissione permane assenza di sintomi e normalizzazione di emocromo, transaminasi e ferritina.
Conclusione. Risultano pochi casi in letteratura di MAS che complica l'AOSD trattati con farmaci biologici, e nello specifico solo altri cinque casi che abbiano dimostrato l'efficacia di Tocilizumab. Questo caso clinico suggerisce che il Tocilizumab somministrato in associazione alla terapia immunosoppressiva non selettiva, può essere una valida opzione terapeutica che può condurre alla remissione della MAS associata a AOSD.

Keywords: *Morbo di Still adulto, Attivazione macrofagica, Tocilizumab.*

LA SOVRAESPRESSIONE DI IL-1 ALPHA È UN POSSIBILE MARKER DI MALATTIA AUTOINFIAMMATORIA ALL'ESORDIO? P290

P. Galozzi, S. Bindoli, F. Oliviero, P. Sfriso
U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università degli Studi di Padova

Scopo del lavoro. Nell'ambito delle malattie autoinfiammatorie (SAID), numerosi studi hanno focalizzato la loro attenzione sul ruolo chiave di IL-1beta nei processi infiammatori [Goldback-Mansky et al. J Allergy Clin Immunol. 2009; 124: 1141-51]. Il ruolo esatto di IL-1alpha nell'autoinfiammazione non è stato invece ancora chiarito e valutarne il potenziale effetto trigger in SAID all'esordio è lo scopo di questo lavoro.
Materiali e Metodi. È giunta alla nostra osservazione una donna di 26 anni con una storia di sindrome da fatica cronica, fibromialgia ed episodi febbrili ricorrenti fin dall'infanzia. Durante il decorso della malattia ha sviluppato linfoadenopatia cervicale, astenia e artromialgie diffuse. È stata sottoposta ad indagine genetica per febbri periodiche e criopirinopatie, e PET-RM. Inoltre, per un anno sono stati effettuati bimestrali gli esami bioumorali e il monitoraggio delle citochine.
Risultati. Dell'analisi genetica sono stati rilevati due polimorfismi nei geni MVK e TNFRSF1A (c.885+24G>A e c.625+10A>G, rispettivamente). Il primo polimorfismo è di incerto significato, mentre il secondo è riportato in letteratura associato ad un alterato equilibrio di TNF-α/TNFR1 [Aita et al. PLoS One. 2018; 13: e0194693].
L'analisi di laboratorio riporta un moderato aumento di IgD con valori di citochine pro- e anti-infiammatorie (IL-1beta, INF-γ, IL-8, IL-2, IL-4, IL-2R, IL-2, IL-6, S-TNF), VES, PCR e ferritina sempre nella norma. Si osserva però un significativo incremento nell'espressione di IL-1alpha con un range di valori da 3600 a 9980 ng/L, livelli 1000 volte oltre la normalità (3.9 ng/L). La PET-RM ha inoltre evidenziato uno schema di ipermetabolismo limitato ai muscoli della regione del collo e delle spalle.
Conclusioni. L'overproduzione di IL-1alpha si osserva raramente nelle SAID. Vi sono due possibili vie di rilascio di questa citochina in dipendenza o meno dell'inflammasoma [Malik et al. Immunol Rev. 2018; 281:1 24-37], regolatore chiave delle SAID. I livelli nella norma di IL-1beta suggeriscono un possibile pathway infiammatorio mediato di IL-1alpha indipendente dall'attivazione del complesso dell'inflammasoma. Il passo successivo sarà confermare questa ipotesi mediante studi ex vivo, delineando così IL-1aplha come possibile marker di infiammazione per SAID all'esordio.

Keywords: *Interleuchina-1 alpha, nfiammazione, Malattia autoinfiammatoria.*

TROMBOSI INTRACARDIACA NELLA MALATTIA DI BEHÇET: CASO CLINICO E REVISIONE DELLA LETTERATURA

P291

D.A. Filippini[1], L. Belloli[1], V. Campanella[1], C. Casu[1], M. Di Cicco[1], M. Muscarà[1], M. Romano[1], E. Schito[1], E. Verduci[1], F. Poggiali[2], R. Ruggeri[2], O.M. Epis[1]

S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Medicina Interna 1 ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Uomo di 45 anni, di origine cinese, viene ricoverato per febbre con aumento di VES e PCR, leucocitosi neutrofila e riscontro radiografico di addensamenti polmonari interpretati inizialmente come possibili focolai di broncopolmonite in antracosi polmonare. Durante il ricovero comparsa di emoftoe. Alla TC torace tromboembolia polmonare (TEP) bilaterale + trombo in atrio destro (effettuato studio ecocardiografico). Escluse cause infettive e neoplastiche. Negativi ANA, anti-ENA, anti-nDNA, ANCA. Sulla base di aftosi orale ricorrente, papulo-pustolosi recidivante e manifestazioni vascolari veniva posta diagnosi di Malattia di Behçet. HLA B51 positivo. Terapia iniziale: metilprednisolone 1 g ev x 3 giorni, seguito da prednisone 1 mg/Kg/die per os a scalare. EBPM sc a dose anticoagulante seguita da apixaban 5 mg x 2/die. Introdotta ciclofosfamide in boli ev mensili x 6 mesi. Nettamente ridotta l'estensione della TEP ai controlli TC successivi, ridotti gli episodi di afte orali e le papulo-pustole. Notevolmente ridotte le dimensioni del trombo in atrio destro. Un mese dopo il sesto bolo di ciclofosfamide (maggio 2018) iniziato Infliximab 5 mg/kg ev.

La presenza di trombi cardiaci nella malattia di Behçet è rara (1-2%), a differenza delle trombosi venose che sono piuttosto frequenti. Si osserva soprattutto nel bacino del Mediterraneo, meno in Giappone, raramente in Cina. I trombi cardiaci sono localizzati in genere nel cuore destro, soprattutto il ventricolo. Si possono accompagnare ad embolia polmonare. Si associano a prognosi severa, possono recidivare subito dopo rimozione chirurgica se non si avvia tempestivamente la terapia immunodepressiva.

La trombosi intracardiaca si osserva più frequentemente in giovani uomini (<40 anni), entro i primi 10 anni dalla diagnosi di Malattia di Behçet (soprattutto in corso di una terapia immunodepressiva non importante). Può però anche rappresentare la manifestazione grave di esordio e talvolta può precedere l'espressione clinica completa della malattia. Si associa spesso al coinvolgimento vascolare della patologia, a febbre, leucocitosi, piastrinosi ed aumento della VES. Si ritiene che il processo infiammatorio sia il fattore chiave della sua formazione. Non vi sono studi controllati sulla miglior terapia per questa manifestazione della Malattia di Behçet, ma la terapia anticoagulante da sola non è in grado di prevenire la nuova formazione di trombi né la loro estensione. La terapia steroidea + la terapia immunodepressiva (ciclofosfamide, anti-TNF) + la terapia anticoagulante si associano più frequentemente alla risoluzione dei trombi, ma alla riduzione della terapia immunodepressiva sono possibili le recidive. L'evidenza di trombosi intracardiaca nei pazienti con Malattia di Behçet deve indurre a ricercare possibili coinvolgimenti venosi ed arteriosi.

Keywords: *Behçet, Trombosi intracardiaca, Terapia.*

FENOTIPO CLINICO E RISPOSTA ALLA TERAPIA CON DMARD BIOLOGICI IN UN'AMPIA COORTE MONOCENTRICA DI 92 PAZIENTI CON MALATTIA DI STILL DELL'ADULTO

P292

G. Cavalli[1], G. De Luca[1], C. Campochiaro[1], A. Tomelleri[1], E. Baldissera[2], L. Dagna[1]
[1]Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Ospedale San Raffaele, Milan

Scopo del lavoro. Analisi di fenotipo clinico (forme prevalentemente caratterizzate da manifestazioni infiammatorie sistemiche VS interessamento cronico articolare) e efficacia delle terapie con DMARD tradizionali e biologici (inibitori di IL-1, IL-6 e TNF-alfa) in un'ampia coorte monocentrica di pazienti affetti da malattia di Still dell'adulto.
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva di dati clinici, radiologici e sierologici di pazienti affetti da malattia di Still dell'adulto (AOSD, diagnosticata sulla base dei criteri di Yamaguchi) seguiti nel nostro centro dal 2009 al 2018. La risposta alla terapia è stata valutata entro due mesi dall'inizio di ogni regime terapeutico e classificata come 'Risposta completa' (risoluzione di sintomi articolari e sistemici, normalizzazione degli indici infiammatori, riduzione >50% della dose di corticosteroidi); 'Risposta parziale' (miglioramento senza normalizzazione delle manifestazioni cliniche o degli indici infiammatori, riduzione <50% della dose di corticosteroidi); 'Fallimento' (persistenza, peggioramento o nuova comparsa di manifestazioni cliniche, persistente elevazione degli indici infiammatori, necessità di incrementare la dose di corticosteroidi).
Risultati. 92 pazienti hanno ricevuto una diagnosi di AOSD, confermata retrospettivamente (criteri di Yamaguchi). La durata mediana del follow-up è stata di 6,5 anni. Il 65% dei pazienti ha presentato una forma prevalentemente sistemica di malattia, il 35% una forma prevalentemente articolare. In 32 pazienti (35%), forme gravi o refrattarie di AOSD hanno richiesto l'utilizzo di almeno una linea di terapia biologica (anakinra, canakinumab, tocilizumab, etanercept, e adalimumab). Gli inibitori di IL-1 (anakinra e canakinumab) sono stati utilizzati in tutti i pazienti, con una risposta completa nel 75% dei casi trattati e nel 100% dei casi con malattia sistemica. Tra i casi di AOSD refrattari al trattamento con IL-1, tocilizumab si è rivelato efficace nel 75% dei casi. Il trattamento con farmaci anti-TNFalfa non si è globalmente rivelato efficace. Nel complesso, >90% dei pazienti trattati con una o più linee di terapie biologiche ha ottenuto una risposta almeno parziale. I pazienti con malattia sistemica hanno mostrato risposte migliori rispetto ai pazienti con malattia articolare ($p<0,05$). La terapia con biologici ha consentito una significativa riduzione posologica o la sospensione della terapia con corticosteroidi ($p<0,0001$) e DMARD ($p<0,05$), rispettivamente nel 100% e nel 74% dei casi. Tre pazienti hanno sofferto di riattivazione del virus dell'herpes zoster, ma nessuno ha interrotto in modo permanente la terapia.
Conclusioni. I dati di questo lungo follow-up di un'ampia coorte di 92 pazienti con AOSD indicano che I) i farmaci biologici, soprattutto inibitori di IL-1 (anakinra e canakinumab), sono sicuri e generalmente efficace nella gestione a lungo termine della malattia, in particolare nei casi con malattia sistemica; II) è possibile ottenere una risposta clinica in quasi tutti i pazienti con AOSD, sebbene possa essere richiesto un passaggio a farmaci biologici con un meccanismo di azione diverso.

Keywords: *Malattia di Still dell'adulto, Anakinra, Canakinumab.*

SINDROME DI SCHNITZLER ATIPICA: CASO CLINICO E LETTERATURA A CONFRONTO

P293

R. Bixio, F. Ghellere, A. Carletto, O. Viapiana, D. Biasi, M. Rossini
Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata Verona, U.O.C. Reumatologia, Verona

Scopo del lavoro. Presentazione di un caso clinico di Sindrome di Schnitzler (SS) senza gammopatia monoclonale e confronto con la letteratura.
Materiali e Metodi. Descrizione del caso. Confronto con altri casi in letteratura (PubMed: "Schnitzler's syndrome + absence OR without + monoclonal").
Risultati. Si descrive il caso di ABN, donna di 21 anni. Nel 2014: orticaria-angioedema cutaneo senza prurito, artrite IFP mani e polsi, artromialgie diffuse, iperpiressia serotina (fino a 39°C). Trattata inizialmente con terapia steroidea (prednisone 25 mg/die) ed antistaminica con discreta risposta. Nel 2015 avvia ciclosporina (100 mg x 2/die) e sospende steroide. A settembre 2016 ciclo semestrale con Omalizumab, sospeso per inefficacia. Ad agosto 2017 recidiva della sintomatologia e prima osservazione presso la nostra UOC. Agli ematochimici: indici di flogosi elevati (VES 74 mm/h, PCR 59 mg/L), anemia microcitica, leucocitosi neutrofila (GB 22,9, N 21.2 109/L). Normali IgE, RAST, ACE-i, triptasi, C1 IHN, C3, C4. All'elettroforesi tracciato flogistico, senza picchi monoclonali. Lieve rialzo IgM (2,75 g/L). Nella norma AST, ALT, GGT, CK, LD. ANA 1:80 omogeneo. Negativi FR, ACPA, anti-ENA, anti-dsDNA, crioglobuline, beta2micro, BCR/ABL, Jak2, screening infettivologici, ECO addome e RX torace. Alla TC-PET diffusa ipercaptazione osteomidollare omogenea; lieve alla milza. Alla biopsia delle lesioni si evidenzia vasculite leucocitoclastica neutrofila.
Considerato il quadro clinico e istologico, è stata posta diagnosi di SS senza componente monoclonale. È stata avviata terapia con Anakinra (febbraio 2018) e scalato lo steroide fino alla sospensione. Al follow-up la terapia è ben tollerata, senza recidive. Indici di flogosi, obiettività generale ed articolare nella norma. In letteratura sono descritti 300 casi circa di SS, sindrome autoinfiammatoria caratterizzata da rash orticarioide e gammopatia monoclonale IgM (raramente IgG) con artralgie, linfoadenopatia e febbre.
Sono riportati 6 casi privi di gammopatia monoclonale. In 2 di essi è comparsa dopo la diagnosi (20 e 48 mesi). In un terzo paziente le IgM erano solo aumentate (3.46 g/L). La terapia con Anakinra (3 pz) e Canakinumab (2 pz) è stata efficace in questi casi. Un paziente trattato con prednisone, FANS e talidomide ha avuto miglioramento delle artralgie, ma non di rash e febbre.
Conclusioni. La SS è una patologia rara, per la cui diagnosi sono utilizzati i criteri di Strasburgo.
Tuttavia, in caso di forte sospetto clinico, pur in assenza di gammopatia monoclonale, va considerata la diagnosi di "SS atipica" per non tardare l'inizio del trattamento con farmaci di provata efficacia.
Restano fondamentali l'attenta ricerca della componente monoclonale all'esordio e al follow-up, e il monitoraggio per la comparsa di patologie linfoproliferative e amiloidosi.

Keywords: *Sindrome di Schnitzler, Malattie autoinfiammatorie, Anti IL-1.*

Criteri diagnostici di Strasburgo per la Sindrome di Schnitzler
(Allergy 2013; 68:562-568)

Criteri obbligatori	
	Rash orticarioide cronico
	IgM o IgG monoclonali
Criteri minori	
	Febbre ricorrente[a]
	Segni obiettivabili di rimodellamento osseo con o senza dolore osseo[b]
	Infiltrato neutrofilo al derma alla biopsia cutanea[c]
	Leucocitosi e/o PCR elevata[d]
Diagnosi certa se	
	Due criteri obbligatori E almeno due criteri minori (se IgM) o tre criteri minori (se IgG)
Diagnosi possibile se	
	Due criteri obbligatori E almeno un criterio minore (se IgM) o due criteri minori (se IgG)

[a]TC>38° senza spiegazioni alternative, solitamente, ma non obbligatoriamente, associato al rash
[b]Dimostrato da scintigrafia ossea, RMI o elevazione della fosfatasi alcalina
[c]Dermatosi urticarioide neutrofila, in assenza di necrosi fibrinoide ed edema significativo
[d]Neutrofili>10.000/mm^3 e/o PCR>30 mg/L

23 novembre 2018

P294 - P314 SESSIONE POSTER 17

CASI DIFFICILI

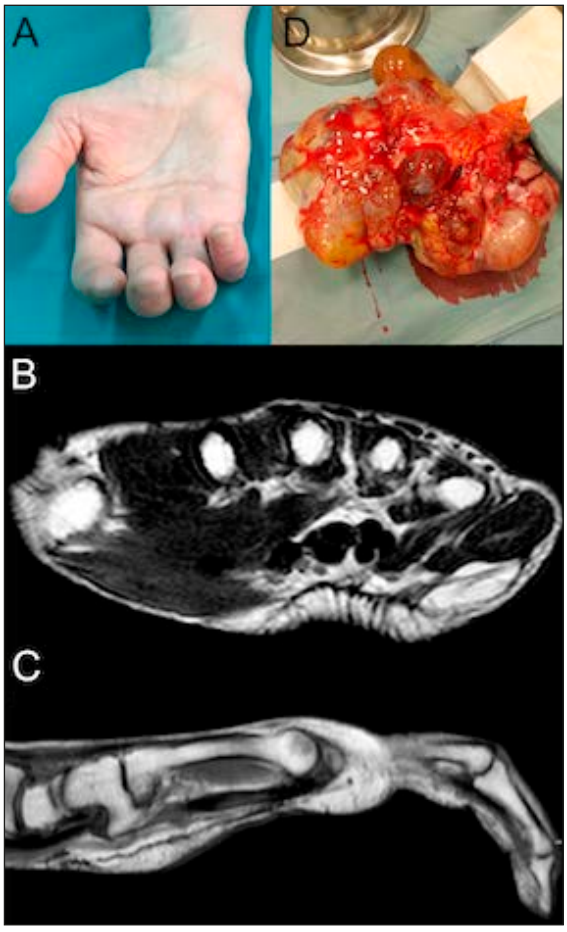
Moderatori:
M. Todoerti (Pavia)*, E. Zaccara* (Milano)

SINDROMI PARANEOPLASTICHE IN REUMATOLOGIA: DESCRIZIONE DI UN CASO DI SINDROME FASCITE PALMARE POLIARTRITE

P294

J. Di Battista[1], E. Cipolletta[1], M. Di Carlo[1], M. Schettino[1], A. Incorvaia[1], M. Carotti[2], A. Giovagnoni[2], F. Salaffi[1], W. Grassi[1]
[1]Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi; [2]Clinica di Radiologia, Ospedali Riuniti, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. La sindrome fascite palmare e poliartrite (PFPAS) è una rara condizione caratterizzata da contratture in flessione, fascite e fibrosi palmare associate a sinovite simmetrica delle piccole articolazioni delle mani. La malattia ha un andamento progressivo e può condurre ad una severa disabilità dovuta alla contrattura e al dolore. La sindrome è spesso secondaria ad alcune neoplasie: tumori ovarici nel 40% e neoplasie non-ovariche (ematologiche, prostatiche, polmonari e pancreatiche). La diagnosi di PFPAS è una sfida diagnostica e nella diagnosi differenziale andrebbero considerate l'artrite reumatoide, la sclerosi sistemica, la malattia di Dupuytren, la fascite eosinofila e la sindrome dolorosa regionale complessa.



Storia clinica. Donna di 68 anni A.T. che nell'agosto 2017 è giunta alla nostra osservazione per un quadro clinico caratterizzato da una poliartrite delle piccole articolazioni delle mani. Laboratorio: PCR: 2.5 mg/dl (v.n.<0.5), VES 29 mm/h (v.n.<15) e ANA 1:160. Esame ecografico: sinovite bilaterale e simmetrica delle metacarpofalangee e delle interfalangee prossimali. Viene posta diagnosi di artrite cronica indifferenziata ed iniziato il trattamento con metotrexato (15 mg/sett). Nel novembre 2017 la paziente ha sviluppato un ispessimento diffuso della fascia palmare, contratture in flessione delle dita e "discomfort" addominale. La risonanza magnetica delle mani mostra un ispessimento del retinacolo dei flessori e della fascia palmare con setti ipointensi estesi ai piani cutanei, contratture in flessione delle dita, sinovite delle articolazioni intercarpali e metacarpofalangee. Viene posta diagnosi di PFPAS. Le ulteriori indagini documentano un incremento del CA125 (227 U/ml, v.n.<36), mentre la risonanza magnetica dell'addome rivela una massa pelvica disomogenea e scarsamente delimitata, di circa 14 cm, in assenza di versamento peritoneale o localizzazioni extra-ovariche. Diagnosi istologica: cistoadenocarcinoma sieroso (stadio III della classificazione FIGO).

Discussione. La PFPAS è una rara condizione associata a diverse neoplasie, in particolare a livello ovarico. Le manifestazioni muscoloscheletriche possono precedere la diagnosi della neoplasia di mesi o anni. È fondamentale che reumatologi, oncologi e ginecologi siano consapevoli delle espressività cliniche della sindrome, in modo da identificarla e trattarla più precocemente possibile. Non esistono metodiche di screening per il cancro ovarico e spesso queste neoplasie vengono diagnosticate in fase avanzata. Risulta quindi essenziale effettuare un work-up diagnostico dettagliato in tutte le donne che si presentano con un quadro clinico di sinovite delle piccole articolazioni delle mani o fascite palmare non altrimenti spiegabili.

Keywords: *Sindromi paraneoplastiche, Fascite palmare e poliartrite, Risonanza magnetica.*

SARÀ VERAMENTE UN'ENDOCARDITE INFETTIVA? P295

A. Biglia, E. Bellis, S. Rossi, L. Bogliolo, L. Cavagna, A. Mugellini, C. Canino, C. Montecucco, R. Caporali
IRCCS - Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Descrivere un insolito caso clinico di Granulomatosi eosinofila con poliangioite insorta con lesioni cutanee simili ad emboli settici da endocardite infettiva.
Materiali e Metodi. A.V., donna di 69 anni, non note anmnestiche importanti sino al 2013, quando presenta bronchiti ricorrenti. Alla HRCT torace: strie fibrotiche lobo medio e lingula con bronchiectasie. Nel 2015 rinosinusite; alla TC massiccio facciale: fungus-ball sfenoidale e polipo sentinella nel recesso sfeno-etmoidale. Nel 2017 ulteriori episodi di bronchite. Alla HRCT: vetro smerigliato e infiltrati peribronchiolari pseudonodulari e con aspetto ad albero a germoglio. Ricoverata quindi in Pneumologia; nel sospetto di infezione (galattomannano + su sangue, C. albicans e P. aeruginosa su BAL) veniva trattata con antibioticoterapia mirata. Nel maggio 2018 febbricola (Tc 37,5°C), edemi declivi, artromialgie e lesioni cutanee diffuse (mani, piedi, cosce, narici, labbra) compatibili con lesioni di Janeway da embolizzazione settica. Estrazione dentaria 15 giorni prima del ricovero. A esami: leucocitosi neutrofila (14,80x10^3/µL), ipereosinofilia (7,7x10^3/µL), PCR 10 mg/dL, VES 83 mm/h. Eseguite emocolture, risultate poi negative, ed impostata copertura antibiotica empirica. All'E.O. soffio sistolico 2/6 non noto, per cui si richiedeva ecocardiogramma transesofageo, negativo per vegetazioni valvolari ed infiltrati miocardici. A eco addome non infarti splenici, screening trombofilico negativo, non macchie di Roth al fundus oculi. Negative anche le sierologie per Aspergillo, Trichinella, Strongyloides, Tenia solium e saginata, Toxocara, Rickettsiae, Coxiella brunetii. Veniva allora ipotizzata genesi autoimmune delle lesioni cutanee, per cui si richiedeva screening immunologico.

Risultati. Agli esami positività P-ANCA (MPO) (147 U/mL, in EIA); si poneva sospetto di EGPA, per cui si eseguiva stadiazione di malattia. Dati significativi:
a) Fibroendoscopia: rinite crostosa;
b) HRCT polmone: addensamenti peri-broncovascolari a tutti i lobi con maggior componente a vetro smerigliato, come da emorragia alveolare; ispessimento di alcuni setti interlobulari (aspetto crazy-paving);
c) TC massiccio facciale: iperplasia mucosa mascellare bilat e delle celle etmoidali ant, assottigliate a tratti le lamine papiracea e cribra.

Richiesto BAL: negativo per micobatteri, galattomannano, microsporidi e P. jirovecii; al sedimento emazie, granulociti eosinofili e macrofagi pigmentati.
Conclusioni. La recente estrazione dentaria, il soffio di nuovo riscontro, gli edemi declivi e l'aspetto delle lesioni cutanee tipico da embolizzazione settica, avevano orientato verso un'endocardite infettiva; ma data la negatività degli esami infettivologici, l'ipereosinofilia, i P-ANCA + e l'aspetto suggestivo di vasculite a esami strumentali, è stata posta diagnosi di EGPA ad esordio cutaneo atipico. Dopo aver escluso anche le possibili cause di pertinenza ematologica di eosinofilia, è stata impostata terapia steroidea in boli, con azzeramento degli eosinofili e a seguire Ciclofosfamide, con progressiva regressione delle lesioni cutanee. La paziente è ora in follow-up presso i nostri ambulatori.

Keywords: *Endocardite, Emboli settici, Vasculite.*

ARTRITE REATTIVA A INFEZIONE COLICA DA HAFNIA ALVEI P296

E. Colombo[1], S. Bibbò[2], M.A. Fenu[1], G. Buscetta[1], F. Castagna[1], G.L. Erre[1], M.G. Longu[1], L. Taras[1], M. Piras[1], M.P. Dore[2], G. Passiu[1]

[1]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O.C. Reumatologia, A.O.U. e Università degli Studi di Sassari;
[2]Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O. Gastroenterologia, A.O.U. e Università degli Studi di Sassari

Introduzione. La diagnostica eziologica delle entero-artriti, artriti reattive conseguenti a infezioni del tratto gastroenterico, è spesso caratterizzata dalla negatività degli accertamenti microbiologici.

Materiali e Metodi. Descriviamo il caso di un maschio di 50 anni, di origine caucasica, giunto alla nostra osservazione per la persistenza da oltre tre mesi di un quadro clinico caratterizzato da artralgie a mani, polsi, piedi, caviglie, ginocchia e lombalgia infiammatoria. L'esordio dei sintomi muscolo-scheletrici era concomitante a una condizione di dolore addominale e diarrea liquida non infiammatoria sub-continua che aveva portato a un ricovero ospedaliero; Gli accertamenti di laboratorio e strumentali eseguiti in quella occasione (gastroscopia, colonscopia, colturali delle feci, sierologia per malattie reumatiche e infezioni intestinali) erano risultati non diagnostici.

L'esame obiettivo eseguito all'ingresso presso la nostra UO era sostanzialmente negativo fatta eccezione per la presenza di modesto edema dei tessuti molli, marcata impotenza funzionale con zoppia e riduzione del ROM delle articolazioni tibiotarsiche. Le radiografie documentavano una condizione di entesopatia calcaneare bilaterale. L'ecografia muscolo-scheletrica non evidenziava segni di sinovite, ma esclusivamente una condizione di edema infiammatorio dei tessuti molli peri-articolari. La scintigrafia evidenziava accumulo di 99-Tc a livello della mandibola sinistra, a livello delle articolazioni acromion-claveari e dei polsi bilateralmente, del ginocchio destro e delle tibiotarsiche. Durante il ricovero per il persistere della sintomatologia articolare e della diarrea il paziente veniva sottoposto a nuovi accertamenti endoscopici che consentivano di escludere le diagnosi di malattia infiammatoria intestinale, colite microscopica, sprue celiaca e malattia di Whipple. Nonostante il reperto endoscopico mucosale normale si eseguiva biopsia per esame colturale. La coltura risultava, inaspettatamente, positiva per Hafnia alvei spp, germe appartenente alla classe delle Enterobacteriaceae, con infrequente comportamento da patogeno colico. Si sottoponeva il paziente a terapia antibiotica mirata con ciprofloxacina per 15 giorni, e si assisteva a progressiva risoluzione della sintomatologia articolare ed intestinale.

Discussione e Conclusioni: Hafnia alvei è un raro patogeno colico, in grado di determinare eccezionalmente (un solo caso descritto in Letteratura oltre al presente), un quadro clinico tipo artrite reattiva post-enteritica. La terapia antibiotica, diversamente da quanto normalmente accade nelle artriti reattive post-enteritiche, può condurre a una rapida scomparsa della sintomatologia articolare. Nei pazienti con entero-artriti e diarrea cronica, l'esecuzione di una coltura del materiale bioptico intestinale può rappresentare un ausilio indispensabile per la definizione eziologica e la terapia mirata dell'infezione colica.

Keywords: *Artrite reattiva, Hafnia alvei, Colite infettiva.*

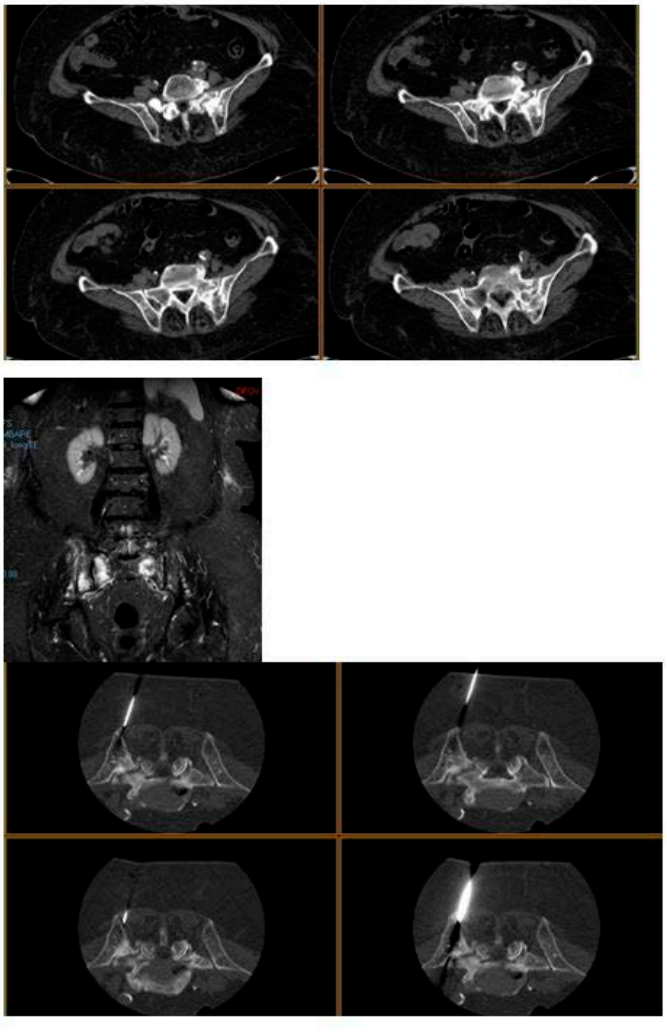
EPISODI FEBBRILI E POLIARTRALGIE IN ANAMNESI REMOTA SILENTE PER CONNETTIVOPATIE. IMPOTENZA FUNZIONALE INGRAVESCENTE ARTI INFERIORI. RUOLO DELLA BIOPSIA OSSEA

P297

A. Paladini, F.A. Lupo, P. Lupo
[1]Presidio Ospedaliero Vito Fazzi, Lecce; [2]Presidio Ospedaliero Vito Fazzi, Lecce; [3]Presidio Ospedaliero Tatarella, Cerignola

Scopo del lavoro. Avvalorare il ruolo della Biopsia Ossea in casi di difficile interpretazione radiologica sia con TC che con RMN, quando la clinica propende per sacro ileite siero negativa, il laboratorio sconfessa tale diagnosi e l'Imaging non risulta dirimente a risolvere il caso.
Materiali e Metodi. Donna, 78 a. Ricoverata in data 24-02-2018 per Poliartralgie, difficoltà deambulatoria, febbricola. Recente riscontro RMN 10-01-2018 e TAC Lombare 27-01-2018 di tessuto osteoproduttivo dell'ala sacrale sin medialmente alla sincondrosi corrispondente, di dubbia natura. Modesta linfocitosi; incremento Monociti, VES 20, PCR 26.6, markers tumorali assenti. Una ulteriore RMN bacino del 19-03-2018 evidenzia comparsa di alterazioni anche alla sincondrosi sacro-ilaca dx. Alla luce del dubbio tra connettivopatia ed eteroplasia misconosciuta si effettua Biopsia Ossea in anestesia locale.
Risultati. Alla Biopsia: Tessuto fibrino-ematico frammisto a elemento ossei con cellularità normo-maturante. Trattasi di Frattura da stress in assenza di traumatismi.
Conclusioni. La Biopsia Ossea, in quanto manovra invasiva, va riservata a casi particolari.
È pur vero però che il rapporto Rischio Beneficio a volte deve propendere per l'effettuazione della suddetta manovra. Nel Nostro Caso Clinico la diffusione dell'alterazione morfostrutturale eclatante in particolare sul comparto sacrale della sincondrosi sacro-iliaca sin, la minore partecipazione della rima articolare come sinovite ha sicuramente insegnato che la sacro-ileite siero-negativa è più contenuta in contiguità delle rime articolari. Ma la clinica silente per traumatismi o per marcata osteoporosi non avrebbe aiutato, da sola, a fare diagnosi.

Keywords: *Febbricola, Poliartralgia, Sacroileite.*



PIEDE CADENTE BILATERALE IN ARTRITE REUMATOIDE DI LUNGA DATA: UNA DIAGNOSI INUSUALE

P300

E. Treppo, L. Quartuccio, A. Sonaglia, S. De Vita
Scuola di Specializzazione di Reumatologia, Università degli Studi di Udine

Il piede cadente in corso di Artrite Reumatoide (AR) severa sieropositiva di lunga durata è generalmente espressione di una vasculite reumatoide. Tuttavia, tale evento clinico acuto, soprattutto se bilaterale, può riconoscere differenti diagnosi differenziali. Lo sciatico popliteo esterno (SPE) è un nervo misto, responsabile della dorsi-flessione del piede, dell'estensione delle dita del piede oltre che della sensibilità della regione antero-laterale della gamba e dorso del piede. Origina in corrispondenza dell'angolo superiore della cavità poplitea dove, nel portarsi in loggia antero-laterale della gamba, decorre superficialmente e contrae uno stretto rapporto con il capitello peroneale. Tale anatomia fa, della sede appena descritta, il più comune sito di compressione dello SPE. Nel presente case-report descriviamo un caso di compressione dello SPE causato da un rapido dimagrimento, secondario ad una ricaduta di malattia.
Donna caucasica di 78 anni affetta da Artrite Reumatoide erosiva esordita nel 2013, positività ad alto titolo di FR e ACPA, interessamento extra-articolare di malattia (bronchiectasie e interstiziopatia micronodulare). Concomitano habitus caratterizzato da importante magrezza (BMI 17) ed osteopenia. Trattata con DMARDs (Methotrexate, Leflunomide; sospesi negli anni per anoressia) e terapia steroidea cronica con discreto controllo della malattia. A inizio marzo 2018 riacutizzazione della sintomatologia artritica con importante rialzo degli indici di flogosi (PCR fino 144 mg/L), in assenza di sintomi riferibili ad infezione. La riattivazione della sintomatologia articolare costringeva la paziente a importante limitazione delle proprie attività quotidiane con conseguente allettamento, seguito da ipoestesia AAII e rapida evoluzione verso piede cadente bilaterale. Visitata in data 9/3/18 avviava steroide 1 mg/kg nel sospetto di vasculite reumatoide e si provvedeva al ricovero in data 12/3/18 per approfondimento diagnostico.
La paziente si presentava all'osservazione dei sanitari con lieve leucocitosi neutrofila, rialzo indici di flogosi (PCR 31.8 mg/L, VES 56 mm/h) e riferiva calo ponderale di 2 kg in meno di un mese. Obiettivamente presenza di neuropatia sensitivo-motoria degli arti inferiori con quadro di piede cadente bilaterale. Riflesso patellare presente, riflesso achilleo non elicitabile. Non segni/sintomi di franca artrite, squeeze test lievemente positivo alle mani. Non rigidità mattutina. Obiettività cardio-polmonare nei limiti. Polsi presenti e simmetrici. Non concomitava diabete mellito, negava traumi recenti e presentava una lieve ipovitaminosi B12. Veniva ipotizzata inizialmente una neuropatia vasculitica da immunocomplessi, successivamente esclusa per mancata risposta clinica a boli di steroide e plasmaferesi. Si escludevano mali moris (TC-PET negativa). Si eseguiva quindi elettromiografia che dimostrava un'eziologia meccanica del deficit motorio, conseguente alla compressione bilaterale dello SPE sulla testa del perone favorita verosimilmente dalla cachessia (quadro descritto in letteratura e dimostrato anche nelle sequenze RM). Si avviava quindi un iter fisioterapico, nutrizionale e ausili ortopedici.

Keywords: *Compressione SPE, Piede cadente, Artrite reumatoide.*

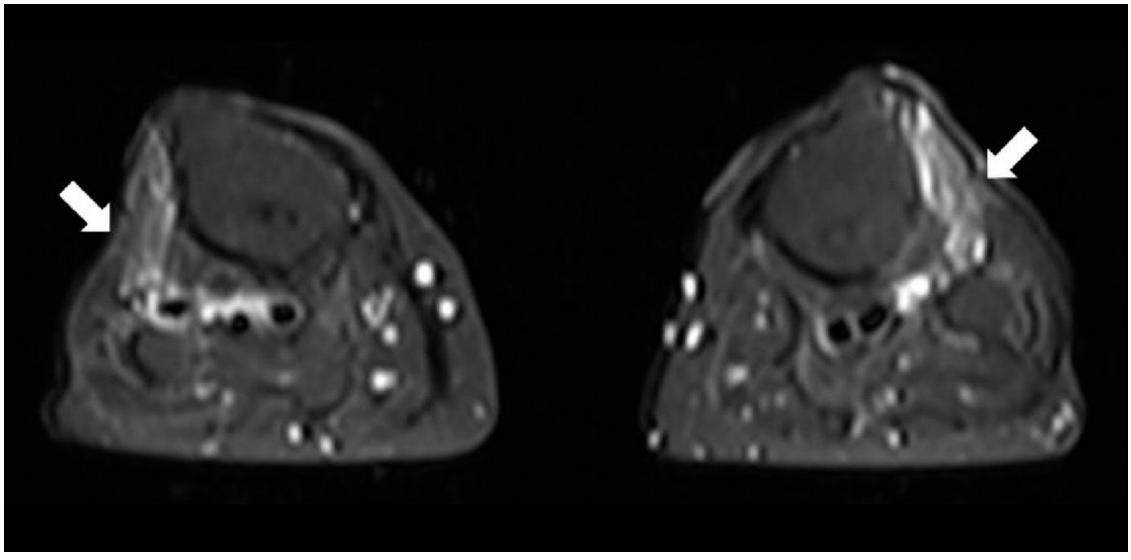


Figura A - Risonanza Magnetica bilaterale della gamba: le immagini STIR (short tau recovery) acquisite sul piano assiale evidenziano una diffusa iperintensità di segnale del muscolo tibiale anteriore, da entrambi i lati, con lieve maggiore cospicuità a sinistra (frecce bianche). In Risonanza Magnetica le fasi acuta e subacuta di denervazione muscolare si associano ad un prolungamento del tempo di rilassamento T2 con aumento dell'intensità di segnale del muscolo delle immagini short tau inversion recovery e T2-pesate con soppressione del grasso, dovuto all'edema neurogeno intramuscolare.

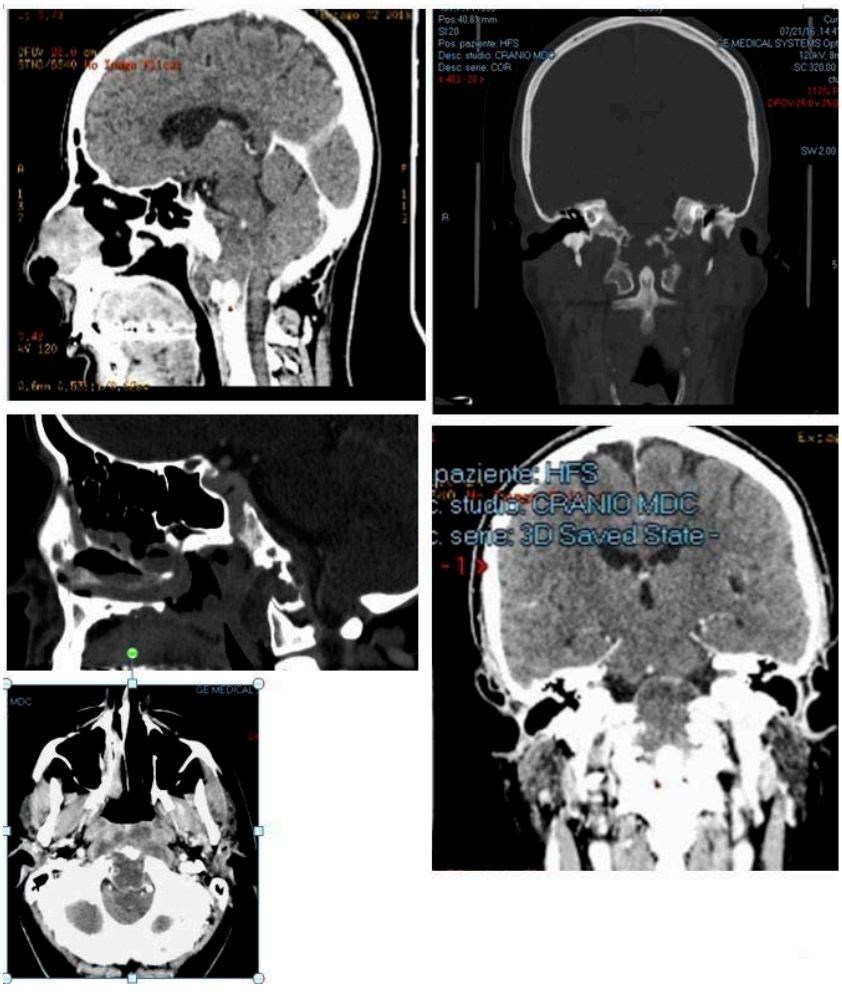
QUEL SEGNO RADIOLOGICO CHE FA LA DIFFERENZA SU INDAGINI DI IMAGING INERENTI LE PATOLOGIE CERVICALI DEL COMPARTO ATLO-ASSIALE, REUMATOLOGICHE E NON

P301

A. Paladini[1], F.A. Lupo[2], P. Lupo[3]
[1]Presidio Ospedaliero Vito Fazzi, Lecce; [2]Presidio Ospedaliero Vito Fazzi, Lecce; [3]Presidio Ospedaliero Dimiccoli, Barletta

Scopo del lavoro. Trovare Segni Radiologici particolari che fanno la differenza, (in presenza di sublussazione atlo-odontoidea e reazione sinoviale), tra patologie inerenti il rachide cervicale che possono essere confuse con Artrite reumatoide.
Materiale e Metodi. Proponiamo il caso clinico di una donna di 45 anni, valutato mediante RX, TC e RMN, con segni di laboratorio, poliartralgie e imaging radiografico sospetti di Artrite Reumatoide, ma in realtà poi sostenuto da altra patologia.
Risultati. Prima di qualsiasi soluzione medica o chirurgica la paziente è stata sottoposta a biopsia, con referto istologico inusuale di Ipertrofia del Tessuto Linforeticolare. Il panno sinoviale atlo-odontoideo esuberante, policiclico, con rimaneggiamento osseo osteolitico in realtà non è stato correlato, come si sospettava all'inizio, ad artrite reumatoide o a cordoma.
Conclusioni. È esperienza comune che la Diagnosi Differenziale nella SUBLUSSAZIONE ATLO-ASSIALE all'esordio coinvolge spesso Artrite Reumatoide, normale lassità del legamento, Sindrome di Down, malattie del tessuto connettivo, S. di Grisel, instabilità colonna vertebrale, osteogenesi imperfetta, neurofibromatosi di tipo I, traumi inosservati, nei quali la clinica fa da ampio sfondo. Ma in altri casi probabilmente un panno sinoviale ESUBERANTE, atlo-odontoideo con irregolare, patologico enhancement sia in T.C. che in R.M.N. può sin dall'inizio escludere una connettivopatia, dal momento che la reazione sinoviale dell'Artrite Reumatoide risulta più contenuta, associata a fine osteolisi e non a processi di rimaneggiamento diffusi e marcati. Nel Nostro Caso clinico inoltre la diagnosi non è risultata comunque destruente, come si pensava all'inizio (cordoma?), ma inusuale: Ipertrofia del Tessuto Linforeticolare.

Keywords: *Panno sinoviale esuberante, Sublussazione atlo-odontoidea, Osteolisi.*



SARCOIDOSI VS CTD: UN DIFFICILE CASO DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE P302

R. Ferrara, F. Masini, C. Romano, L. Adinolfi, G. Cuomo
Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

La Sarcoidosi è una patologia granulomatosa idiopatica a carattere sistemico. L'incidenza media in Europa è di 16-19 casi su 100.000, F>M tra i 20 e i 40 anni e dopo i 50. Da molti considerata una patologia ad interesse solo polmonare, colpisce anche altri organi, con manifestazioni tipiche e non tanto che spesso la malattia viene misconosciuta con un notevole ritardo diagnostico. Giunge alla nostra osservazione pz F di anni 53 per ANA+ 1:160 punteggiato, ENA+ con SSA Ro52+ e anti proteina P ribosomiale + ad alto titolo, FR +, aumento indici di flogosi, ipergammaglobulinemia, linfo-neutropenia, sindrome sicca e poliartralgie. In anamnesi tiroidite autoimmune, pregressa infezione da HPV, isterectomia per endometriosi e familiarità di I grado per SSc.
Riferiva assenza di F. Raynaud e di altre manifestazioni cliniche di m. autoimmune sistemica.
Pregressa diagnosi reumatologica di UCTD già trattata con HQ 200x2 assunta per circa un anno tra 2016 e 2017.
Si richiedevano per la definizione della CTD: visita oculistica e FO: ndr, Shirmer test + OO, ecografia gh salivari negativa, capillaroscopia negativa, VES >100, PCR nella norma, ANA+ 1:320 punteggiato, SSA52 + ad alto titolo, FR + ad alto titolo, linfo-neutropenia, lieve anemia ipocromica microcitica, anti ds-DNA assenti, complemento nella norma, anti-fosfolipidi assenti, m. epatite B e C negativi, Rx torace: lieve rinforzo trama.
A Gen 2018 si conferma diagnosi di UCTD reintroducendo terapia con HQ 200x2 con miglioramento sintomatologia e riduzione VES, si richiede visita dermatologica per comparsa di lesioni cutanee nodulari nucali e frontali, con eventuale biopsia (DD LED-granuloma anulare-sarcoideo?).
La pz esegue biopsia con diagnosi di "dermatosi granulomatosa non necrotizzante possibile espressione di granuloma anulare variante simil-sarcoideo (sarcoidosi)".
Alla luce della biopsia si sospende HQ e si invia pz a consulenza specialistica pneumologica dove pratica esami di livello per la conferma della diagnosi di sarcoidosi:
PET TC T.B. "aumentata attività metabolica in sede paratracheale e ilare bilaterale (SUV 7.3) ispessimento pleurico sx (SUV 6)"; 6MWT negativa, PFR con DLCO con lieve riduzione della DLCO (67%); TC T.B con mdc: "numerose tumefazioni linfonodali pericentrimetriche sulle catene ilari e mediastiniche di entrambi gli emisistemi con <dx, reperto compatibile con sarcoidosi", visita oculista (per escludere uveite), emocromo, calciuria, calcemia, PTH, vitamina D3 risultati nella norma.
Lo Pneumologo pone diagnosi di Sarcoidosi sistemica (cutanea e linfonodale) ed inizia terapia con steroide a dosi mediobasse, Methotrexate 7.5 mg, PPI, vitamina D3, che tutt'ora assume.
La pz resta in follow-up pneumologico.
La sarcoidosi deve essere considerata nella dd delle CTD in presenza di sintomi sistemici come causa di falsa positività autoanticorpale, la diagnosi è multidisciplinare vista l'eterogeneità delle sue manifestazioni cliniche e si basa sul riscontro istologico di granulomi non caseosi, e di reperti rxgrafici e non come diagnosi di esclusione.

Keywords: *Sarcoidosi, Diagnosi, Differenziale.*

INQUADRAMENTO DI LOMBALGIA IN PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA ED OSTEOPECILIA

P303

G. Crepaldi, R. Vitetta, E. Marucco, C. Lomater
S.S.D. Reumatologia, Ospedale Mauriziano Umberto I, Torino

Introduzione. L'osteopecilia è una rara patologia ereditaria dell'osso a trasmissione autosomica dominante, solitamente asintomatica. L'aspetto radiografico tipico è caratterizzato dalla presenza di diffuse piccole aree sclerotiche, rotondeggianti, a distribuzione simmetrica nel contesto dell'osso, più comunemente a livello di mani, piedi, bacino ed epifisi delle ossa lunghe (1). L'associazione tra osteopecilia e spondiloartriti è stata raramente riportata, sebbene altre patologie dell'osso o patologie reumatologiche concomitanti siano state descritte (2, 3).
Descrizione del caso. V.M., donna, 45 anni, è affetta da artropatia psoriasica dal 2016. In anamnesi storia personale di psoriasi cutanea minima e familiarità di primo grado; esordio di artrite periferica a mani e polsi nel 2013 trattata con infiltrazioni locali e Sulfasalazina 1,5 g/die con buon controllo. Alla prima valutazione presso il nostro Centro lamentava comparsa da alcuni mesi di lombalgia a ritmo misto infiammatorio e meccanico con rigidità mattutina di 30 minuti, scarsamente responsiva al FANS. All'esame obiettivo elettiva dolorabilità delle sacroiliache e delle spine iliache postero-superiori bilateralmente, rigidità del rachide lombare con test di Schober 1.8 cm. Gli esami ematici di routine risultavano nella norma, salvo aumento della proteina C reattiva (PCR), presente anche nei precedenti. Alla radiografia del bacino si riscontravano diffuse lesioni osteoaddensanti delle branche ileo ed ischio-pubiche e delle teste femorali, in assenza di segni di sacroileite (Fig. 1A); al rachide dorso-lombare assenza di segni suggestivi per spondiloartrite. Ad RX bacino del 2013, quadro sostanzialmente sovrapponibile e compatibile con osteopecilia. Inoltre venivano visionati radiogrammi appartenenti al fratello, con analoghe alterazioni. Veniva effettuato tentativo terapeutico con secondo FANS, introdotto analgesico ed avviata fisioterapia. Alla rivalutazione ad un mese la paziente lamentava persistenza di lombalgia e scarso beneficio dalla terapia. Veniva quindi eseguito approfondimento con RMN che mostrava aspetti di sacroileite bilaterale con erosioni e ponti ossei al terzo medio inferiore bilateralmente, prevalenti a sinistra, ed aree di edema osseo a livello della sacroiliaca destra su entrambi i versanti articolari, compatibili con sacroileite attiva (Fig. 1B e C). Previa esecuzione di esami di screening, veniva avviata terapia con Etanercept 50 mg/settimana con iniziale buona risposta clinica.
Conclusioni. L'osteopecilia è una rara osteodisplasia benigna solo occasionalmente accompagnata da dolore osseo. L'aspetto radiografico è tipico, ma la particolare localizzazione può rendere difficoltosa l'identificazione di altre concomitanti condizioni osteoarticolari. L'utilizzo di biomarcatori e di tecniche di imaging di secondo livello è in grado di fornire al clinico ulteriori elementi per un corretto inquadramento diagnostico.

Bibliografia

1. Woyciechowsky TG, et al. Clin Rheumatol. 2012; 31: 745-48.
2. Demir SE, et al. J. Phys. Ther. Sci. 2015; 27: 1625-27.
3. Mahbouba J, et al. Caspian J Intern Med. 2015; 6: 177-9.

Keywords: *Sacroileite, Osteopecilia, Artrite psoriasica.*



Figura 1 - Radiografia in proiezione AP del bacino che documenta presenza di diffuse lesioni osteoaddensanti compatibili con osteopecilia. B e C) RMN del bacino sequenza T2 pesata STIR che evidenzia presenza di alterazioni della rima delle sacroiliache bilateralmente con aspetti erosivi ed osteogenici intrarticolari bilaterali ed aree di edema osseo a dx compatibili con sacroileite bilaterale, attiva a dx.

SINDROME DI TIETZE "MIMICKERS": UN CASO DI LINFOMA NON-HODGKIN P304

E. Cipolletta, A. Di Matteo, E. Filippucci, J. Di Battista, A. Incorvaia, M. Schettino, W. Grassi
Università Politecnica delle Marche, Ancona

Introduzione. La sindrome di Tietze è condizione caratterizzata da una tumefazione dolorosa delle articolazioni costosternali o, più raramente, sternoclaveari.
L'impegno è frequentemente unilaterale. Vengono tipicamente coinvolte la II o la III condrosternale (in più del 70% dei casi). In caso di coinvolgimento di più coste, in genere, le articolazioni interessate sono tutte adiacenti. Il decorso è usualmente autolimitantesi sebbene la malattia possa seguire un andamento di remissione-riacutizzazione. Colpisce tipicamente il giovane adulto (età <40 anni).
Storia clinica. Vi presentiamo il caso di una giovane studentessa in Scienze Ambientali, F.B., di 26 anni, giunta alla nostra osservazione, nel gennaio 2018, con diagnosi di sindrome di Tietze formulata in altra sede nel dicembre 2017, per un quadro clinico caratterizzato da dolore toracico di tipo trafittivo, a carattere persistente, localizzato a livello della regione parasternale sinistra. La sintomatologia risultava refrattaria ad un mese di terapia con ibuprofene. Anamnesi familiare negativa per malattie reumatologiche, psoriasi e malattie infiammatorie intestinali.
Al momento della nostra valutazione, la paziente riferiva una accentuazione del dolore e della tumefazione (4x4 cm) a livello della II articolazione costosternale sinistra dura, fissa e dolente alla palpazione, la comparsa di febbricola (T_{max} 37.8°C), la comparsa di tosse secca e persistente. Indagini di laboratorio: VES 29 mm/h (v.n.<15), PCR 2.5 mg/dl (v.n.<0.5). RX torace: nella norma. Ecografia: ampia area ben delimitato a livello della I-II cartilagine costale di sinistra, ad ecostruttura disomogeneamente ecogena, scarsamente comprimibile, con segnale Doppler intenso e diffuso, con multiple erosioni ossee dello sterno ed in stretta connessione con il pericardio. TC: massa estesa dai muscoli della parete toracica al mediastino antero-superiore con erosioni ossee dello sterno in assenza di linfoadenopatie mediastiniche e ascellari. Esame istologico su biopsia: linfoma diffuso a grandi cellule B extranodale. La PET/TC Ha rivelato uno stadio I-E. ed è stata iniziata chemioterapia con schema R-CHOP.
Discussione. La diagnosi di sindrome di Tietze viene posta con discreta frequenza in soggetti con dolore toracico di pariete, in regione sternale/parasternale, "non cardiogenico". La negatività del quadro radiografico e la presenza di una tumefazione dolorosa a livello sternoclaveare e/o della giunzione cordosternale sono gli elementi su cui si basa generalmente la diagnosi. La natura benigna ed autolimitantesi della classica sindrome di Tietze può indurre a sottovalutare la necessità di attuare un percorso diagnostico volto a definire la natura del quadro sindromico. L'ecografia, nel caso specifico, ha svolto un ruolo determinante nel fare acquisire la consapevolezza di un processo patologico aggressivo, consentendo la rapida attivazione di un iter diagnostico che ha portato alla identificazione del linfoma.

Keywords: *Sindrome di Tietze, Ecografia, Diagnosi differenziale.*

PECULIARITÀ CLINICHE DELL'INTOSSICAZIONE DA COBALTO: UN INSOLITO CASO DI APPARENTE PERTINENZA REUMATOLOGICA

P305

A. Biglia, L. Cavagna, G. Pettiti, F. Locatelli, E. Bozzalla, S. Grignaschi, G. Secco, C. Montecucco, R. Caporali
Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. Sottolineare l'importanza della diagnostica differenziale nei pazienti di potenziale interesse reumatologico, con riferimento ad un raro caso di intossicazione da Cobalto.
Materiali e Metodi. M.M, paziente donna di 69 anni, sottoposta ad intervento di protesi d'anca destra nel 2011; nel 2012 comparsa di artromialgie diffuse. Diagnosi di connettivite indifferenziata posta in altra sede (ANA 1:320 granulare). Terapia con idrossiclorochina (200 mg/die) e prednisone (5 mg/die). Nel 2016 astenia, febbre incostante (Tc max 38°C). Nel 2018 peggioramento netto del dolore all'anca, con linfoadenopatie mediastiniche ed iliache destre (diametro massimo 2 x 1,5 cm), confermate all'esame TC e TC-PET, VES 70 mm/h, PCR 5,8 mg/dL. Riscontro di ANA+ 1/320 granulare (IFI), PR3-ANCA e anti-Ro + (ELISA), in altra sede. Ulteriori accertamenti con esclusione di una sindrome di Sjögren (non sintomi, scialometria, test di Schirmer, ecografia ghiandole salivari negative). Successivo ricovero presso nostra Divisione: apiressia, marcato dolor con limitazione funzionale all'anca protesizzata (no risposta a FANS e tramadolo), ANA, ANCA, anti-ENA negativi, confermata elevazione degli indici di flogosi (PCR 10,6 mg/dL, VES >140 mm/h). Si eseguiva TC coxo-femorale e torace-addome con mdc (stabilità linfoadenomegalie iliache dx, raccolta ipodensa in sede peri-protesica di circa 10 cm, con cercine di contrast-enhancement). Escluse, in ordine, la presenza di una vasculite, di una connettivite, di cause infettive (negative emocrolture, urocoltura, colturale del liquido sinoviale anca dx, colturali micobatteri, eseguiti anche per positività del quantiferon) ed autoimmuni non reumatologiche (ACE e lisozima negativi). Non neoplasie occulte. Visti i risultati, in considerazione dei casi documentati in letteratura di intossicazione da protesi metallo su metallo, veniva richiesto il dosaggio plasmatico ed urinario di Cromo e Cobalto.
Risultati. I valori di Cromo rientravano nei range di normalità. I valori di Cobalto invece, erano di 7 µg/L nel plasma (v.n.: 0,05-0,3 µg/L), cioè circa 40 volte superiori alla norma e di 14 µg/L nelle urine (v.n.: 0,1-1,5 µg/L), cioè circa 17,5 volte superiori alla norma.
Conclusioni. le protesi costituite da metallo su cuscinetto in metallo, a fronte del vantaggio di una bassa usura, possono rilasciare con lo sfregamento particelle metalliche nanometriche, in grado di causare danni locali nei tessuti di deposito in seguito all'innesco di una reazione di ipersensibilità di IV tipo, che porta alla formazione di una lesione granulomatosa o cistica, denominata pseudotumore. Le particelle possono essere trasportate dai macrofagi a livello dei linfonodi regionali (generando reattività degli stessi) e, mediante il drenaggio linfatico, anche a stazioni linfonodali distanti. A livello sistemico sono possibili numerose complicanze come astenia, mialgie, FUO, necrosi epatocellulare, polmoniti chimiche, etc, spesso con elevazione degli indici di flogosi. L'approccio terapeutico scelto nel caso specifico è stato il reinvio ai colleghi ortopedici per revisione/rimozione della protesi.

Keywords: *Artroprotesi, Intossicazione, Cobalto.*

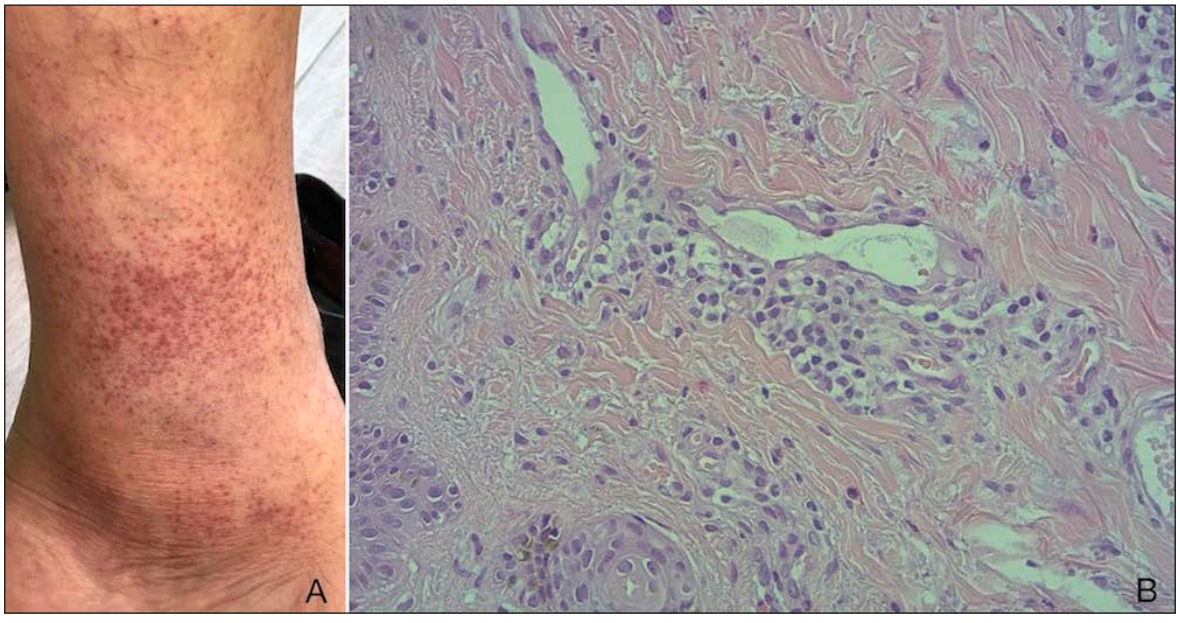
VASCULITE CUTANEA LEUCOCITOCLASTICA ASSOCIATA ALL'UTILIZZO DI IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITORS: DESCRIZIONE DI 3 CASI E REVISIONE DELLA LETTERATURA

P306

A. Tomelleri[1], C. Campochiaro[1], G. Cavalli[1], G. De Luca[1], N. Rizzo[2], L. Dagna[1]
[1]IRCCS Ospedale San Raffaele, Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano;
[2]IRCCS Ospedale San Raffaele, Dipartimento di Anatomia Patologica, Milano

Scopo del lavoro. L'utilizzo degli immune-checkpoint inhibitors (ICIs) è associato a numerosi effetti collaterali, sia sistemici che organo-specifici, correlati a un'attivazione anomala e incontrollata della risposta immunitaria. Nel presente lavoro descriviamo per la prima volta lo sviluppo di vasculite leucocitoclastica in 3 pazienti trattati con ICIs. Riportiamo, inoltre, una revisione dei casi di vasculite associati a ICIs descritti in letteratura.
Materiali e Metodi. Descriviamo 3 pazienti trattati con ICIs seguiti presso la nostra Clinica di Malattie Autoinfiammatorie. Ciascuno dei 3 pazienti è stato sottoposto a biopsia cutanea e i campioni istologici così ottenuti sono stati sottoposti a colorazione con ematossilina-eosina e a studio in immunofluorescenza. Nella revisione della letteratura abbiamo ricercato report di pazienti trattati con ICIs che hanno sviluppato una vasculite come avvento avverso.
Risultati.
Paziente 1. Uomo di 50 anni affetto da carcinoma a grandi cellule del polmone, IV stadio, in terapia con nivolumab (inibitore di PD-1). Dopo 7 mesi di terapia ha sviluppato una poliartrite simmetrica delle piccole articolazioni e una porpora palpabile agli arti inferiori (Fig. 1A).
Paziente 2. Donna di 51 anni affetta da carcinoma a grandi cellule del polmone, IV stadio, in terapia con nivolumab. Dopo circa 1 mese di terapia ha sviluppato un'epatite immunomediata e una porpora palpabile agli arti inferiori.
Paziente 3. Uomo di 49 anni affetto da carcinoma squamocellulare del polmone, IV stadio, in terapia con pembrolizumab (inibitore di PD-1). Dopo 1 mese di terapia ha sviluppato una polmonite immuno-correlata e una porpora palpabile agli arti inferiori.
In tutti e tre i pazienti la ricerca di ANA, ANCA, fattore reumatoide e crioglobuline è risultata negativa. Non sono stati, inoltre, riscontrati un consumo del complemento o piastrinopenia. È stata quindi eseguita una biopsia cutanea. L'esame istologico ha evidenziato in tutti e 3 i casi un infiltrato perivascolare neutrofilico e linfocitico, con necrosi focale fibrinoide e negatività all'immunofluorescenca, reperti indicativi di vasculite leucocitoclastica (Fig. 1B).
Revisione della letteratura. In letteratura sono descritti 2 casi di arterite a grandi cellule e 1 caso di vasculite uterina linfocitica associati a ipilimumab e 1 caso di vasculite retinica associata a pembrolizumab. Tutti e 4 i pazienti descritti erano affetti da melanoma maligno.
Conclusioni. Nel presente lavoro descriviamo per la prima volta lo sviluppo di vasculite leucocitoclastica cutanea associata alla terapia con ICIs. Riteniamo importante che i Medici Specialisti che si occupano della gestione di pazienti oncologici che si sottopongono a tali terapie siano consapevoli dell'esistenza di tale effetto collaterale ed eventualmente cerchino conferma attraverso l'esecuzione di una biopsia cutanea.

Keywords: *Immune-checkpoint inhibitors, Immune-related adverse events, Vasculite leucocitoclastica.*



MORTE PERINATALE PER CARDIOPATIA IN LATTANTE NATA DA OVODONAZIONE CON ESPOSIZIONE IN UTERO AD ANTICORPI ANTI-RO/SSA: CASE REPORT

P307

M. Romano[1], M. Muscarà[1], D. Lissoni[2], P. Corbella[2], L. Belloli[1], V. Campanella[1], C. Casu[1], D.A. Filippini[1], E. Schito[1], M. Di Cicco[1], E. Verduci[1], O.M. Epis[1]

[1]S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]S.C. Ginecologia e Ostetricia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. Il passaggio transplacentare degli anticorpi anti-Ro e anti-La è associato nel 1-2% dei casi a complicanze cardiache fetali, in particolare a disturbi della conduzione atrio-ventricolare. Vi sono altre patologie cardiache fetali associate a questi anticorpi più rare, spesso misdiagnosticate o con esordio dopo la nascita.

Caso Clinico. Donna di 43 anni, etnia asiatica, anamnesi patologica remota muta, primigravida. Giunge alla nostra attenzione per gravidanza da ovodonazione e riscontro di positività di anticorpi anti-Ro >240 U/ml e anti La, ANA positivi 1/2560 speckled, anticardiolipina IgG positivi 49 GPL/ml. Non segni/sintomi suggestivi per connettivite. In terapia con ASA dalla 12ª settimana. All'ecocardiografia fetale effettuata alla 28^ settimana, riscontro multiple aree ecoriflettenti nel contesto del miocardio (rabdomiomi) che non interferiscono con la funzione ventricolare. Anatomia cardiaca nei limiti, non disturbi del ritmo. Nel sospetto di miocardite, la madre viene trattata con desametasone 4 mg per circa 1 mese, poi sospeso per ipertensione. La coppia decide di non approfondire la genetica fetale mediante amniocentesi. Parto con taglio cesareo il 2/1/17, a 38 settimane di gestazione, neonato di sesso femminile, basso peso (2395 g). Effettuato Holter ECG a un mese circa dalla nascita con riscontro di BAV I grado, intervallo QT ai limiti superiori. All'ecocardiografia riscontro di noto difetto interatriale e alterazioni patologiche con caratteristiche nodulari a livello dei muscoli papillari di entrambe le valvole atrioventricolari. In data 17/2/17 la neonata viene ritrovata deceduta, manovre rianimatorie non efficaci. Richiesta autopsia: all'esame anatomopatologico riscontro di edema polmonare acuto (causa finale del decesso). L'esame del cuore evidenzia un piccolo difetto interatriale tipo ostium secundum, associato a grossolane e diffuse calcificazioni distrofiche a livello delle cuspidi e dell'anulus della valvola tricuspide, fini vegetazioni a livello della valvola mitralica, ectasia moderata dell'arteria polmonare. Presenza di ipoplasia di uno dei nuclei arcuati a livello encefalico. Il quadro anatomo-patologico esclude l'ipotesi clinica di rabdomiomi/sclerosi tuberosa.

Conclusioni. La morte improvvisa è un evento sempre difficile da interpretare: in questo caso la presenza di ipoplasia di uno dei nuclei arcuati che controlla attività respiratoria e battito cardiaco è sicuramente una concausa. Il quadro cardiaco del neonato è associabile agli anticorpi anti-Ro. Lo spettro clinico delle patologie cardiache fetali associate ad esposizione in utero degli anti-Ro è ampio: numerosi casi in letteratura descrivono anomalie valvolari e cardiomiopatie non necessariamente associate a difetti di conduzione, individuate soprattutto nel III trimestre o postnatali. Pertanto, lo screening autoanticorpale è raccomandato in caso di riscontro di anomalie cardiache fetali. Da sottolineare come l'esposizione fetale agli anti-Ro ha un ruolo anche nel caso di fecondazione artificiale e di come, verosimilmente, la genetica materna (in questo caso madre surrogata) influenzi la placenta e l'ambiente fetale.

Keywords: *Anti-Ro, Gravidanza, Cardiopatia fetale.*

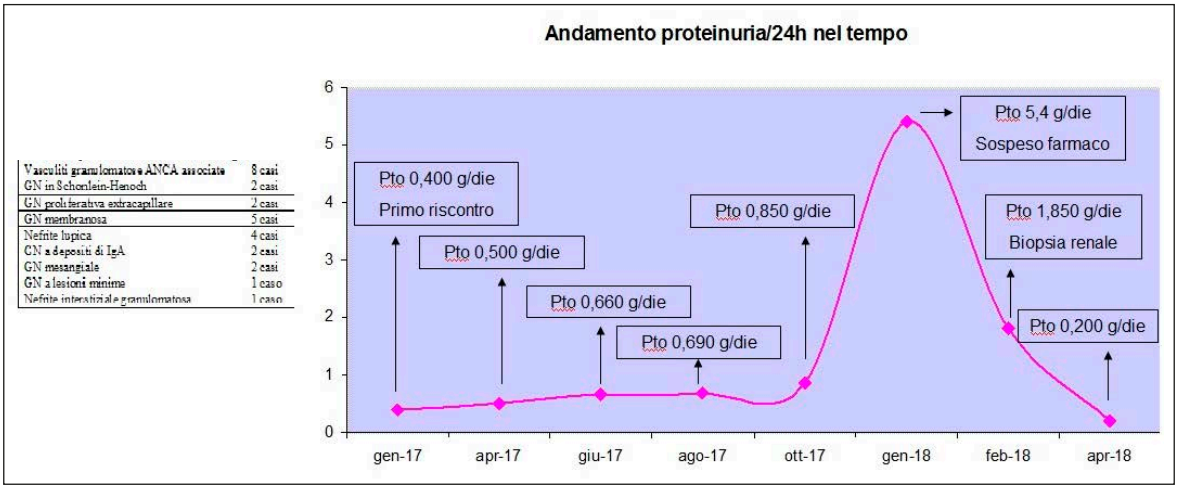
FARMACI BIOLOGICI E NEFROTOSSICITÀ: DOPPIA GLOMERULONEFRITE IN UN CASO DI SPONDILITE ANCHILOSANTE

P308

M. Priora[1], M. Scarati[1], S. Parisi[1], S. Sanna[1], M.C. Ditto[1], D. Diena[2], C.L. Peroni[1], L. Colla[2], L. Biancone[2], E. Fusaro[1]
[1]S.C. Reumatologia, Città della Salute e della Scienza, Torino; [2]S.C. Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Città della Salute e della Scienza, Torino

A circa 20 anni dall'utilizzo in reumatologia dei farmaci biologici, in letteratura stanno aumentando le segnalazioni di patologie renali da essi indotte. L'incidenza è indubbiamente molto bassa, sono riportate solamente piccole casistiche, e non è facile dimostrare il nesso di causalità tra patologia e farmaco, che si evince dalla relazione cronologica, dalla reversibilità del danno con la sospensione del farmaco, da un'eventuale reinduzione.
Le diagnosi istologiche delle nefropatie in questione riportate in letteratura sono elencate in Tabella I. I biologici interessati sono maggiormente gli Anti-TNF (Etanercept, Infliximab, Adalimumab), probabilmente perchè i più longevi sullo scenario terapeutico reumatologico.
Il meccanismo patogenetico è dibattuto: alcuni Autori sostengono si tratti di una produzione di anticorpi antifarmaco formanti immunocomplessi (IC) che depositano in sede glomerulare; altri ipotizzano un legame del farmaco al TNF adeso alle cellule renali con sviluppo di IC in loco, altri ancora sostengono che lo sbilanciamento verso un pattern immunitario T-helper 2 farmaco indotto determini la produzione di autoanticorpi patogenetici.
Si descrive il caso di un ragazzo, 27enne, con diagnosi di Spondilite Anchilosante (SA) dall'età di 20 anni; dal 2012 trattato con Golimumab sino a Dicembre 2016 quando per perdita di efficacia iniziava Adalimumab. A Gennaio 2017 risale il primo riscontro di proteinuria di basso grado, per cui si richiedono esami di approfondimento diagnostico. Progressivamente la proteinuria aumenta sino ad un franco range nefrosico (Figura), pertanto si sospende il biologico e si predispone il ricovero per eseguire biopsia renale. L'istologico evidenzia un quadro di glomeruloefrite (GN) membranosa associata a GN a depositi di IgA. Se è nota l'associazione della GN da IgA con SA, i casi di doppia GN sono rarissimi. L'esclusione di comorbidità concomitanti, l'assenza di altri farmaci nefrotossici, l'evoluzione della proteinuria spontaneamente in riduzione dopo la sospensione del biologico e l'assenza di antiPLA2R (anticorpi patogenetici per le forme primitive di GN membranosa) rendono però più plausibile l'ipotesi di una forma da farmaci. Anche l'andamento della proteinuria e il sedimento urinario, rientrati progressivamente nei limiti di norma senza necessità di trattamenti farmacologici aggiuntivi, fanno pensare ad una GN secondaria che regredisce alla rimozione della noxa patogena.
Il danno renale indotto da biologici è un'entità clinica rara ma possibile, ad oggi non prevedibile clinicamente. Fondamentale, alla presentazione di questi scenari durante il monitoraggio di funzione renale e esame urine, escludere un interessamento d'organo da parte della patologia di base e/o un evento avverso determinato da altri farmaci. L'indagine bioptica è mandatoria per caratterizzare il danno d'organo e valutare eventuali trattamenti. Se il quadro anamnestico-clinico e bioptico non escludono un nesso causale col farmaco biologico, questo va sospeso, monitorata la funzione renale e valutata la possibilità insieme agli Specialisti Nefrologi di introdurre steroidi o altri immunosoppressori.

Keywords: *Farmaci biologici, Nefrotossicità, Glomerulonefrite.*



Vasculiti granulomatose ANCA associate	8 casi
GN in Schonlein-Henoch	2 casi
GN proliferativa extracapillare	2 casi
GN membranosa	5 casi
Nefrite lupica	4 casi
GN a depositi di IgA	2 casi
GN mesangiale	2 casi
GN a lesioni minime	1 caso
Nefrite interstiziale granulomatosa	1 caso

Tabella I - Diagnosi istologiche in letteratura delle nefropatie indotte da farmaci biologici.

UN RARO CASO DI ARTRITE POST INFETTIVA ASSOCIATO AD ASCARIDIASI P309

R. Irace, A. Miranda, C. De Musis, R. Tirri
A.O.U. L. Vanvitelli, Napoli

Presentazione. Virus e batteri possono indurre un'artrite reattiva. I parassiti sono raramente coinvolti nella genesi di un'artrite post infettiva. L'Ascaris lumbricoides ha una grande diffusione nei paesi in via di sviluppo, raro nei paesi industrializzati. In corso di parassitosi prevale una poliartrite. Descriviamo un raro caso di monoartrite e tendinite in corso di infezione da ascaridi.
Caso Clinico. Nel marzo 2017 si presentava alla nostra attenzione donna di 24 anni, caucasica; riferiva dolore e tumefazione della caviglia sx, in assenza di rialzo termico, esordita ad ottobre 2016 e trattata con FANS senza risultato. Esibiva diagnosi bioptica di eritema nodoso del luglio 2015. L'esordio era stato con Comparsa di lesioni al terzo inferiore della gamba destra associate a febbricola, aumento degli indici di flogosi e anemia microcitica, senza ulteriori manifestazioni cliniche di patologia sistemica. La terapia con corticosteroidi suggerita aveva portato alla remissione della sintomatologia. L'impegno articolare iniziato ad ottobre 2016 era accompagnata da alterazioni dell'alvo in senso diarroico, feci miste a sangue con saltuari dolori crampiformi senza calo ponderale. Gli esami esibiti mostravano: VES 45 mm/h, PCR 1,4 mg/dl lieve leucocitosi neutrofila, FR e ANA negativi. lo screening infettivologico sul siero risultava negativo; gli altri parametri ematochimici e l'ecografia addome risultavano nella norma. La paziente non riferiva aftosi orale ricorrente, infiammazione oculare, infezioni urinarie, IBD. veniva eseguita ecografia muscolo-scheletrica: sinovite tibioastragalica sx con segnale Doppler positivo di grado 2, versamento nella guaina del tendine peroneo e tendinite del tendine di Achille sinistro con segnale Doppler di grado positivo grado 3. Si introduceva Celecoxib 200 mg due volte al dì.
Veniva richiesta quindi visita gastroenterologia e colonscopia. Calprotectina fecale 650 mg/kg (VN <60); IgA anti-tTG assenti. L'esame parassitologico delle feci su tre campioni risultava positivo per la presenza di uova di Ascaris Lumbricoides. La colonscopia e il quadro istologico supportavano la diagnosi di parassitosi intestinale. La paziente praticava terapia con mebenzazolo e continuava terapia con celecoxib. Dopo 4 mesi l'esame parassitologico risultava essere negativo, l'ecografia articolare negativa e la paziente asintomatica.

Keywords: *Artrite, Arassitosi, Ascaridiasi.*

EMOFILIA ACQUISITA DA DENOSUMAB: UN RARO CASO IN GIOVANE PAZIENTE CON OSTEOPOROSI

P310

P. Coppola[1], F. Ventura[1], C. Bentivenga[2], E. Strocchi[2], C. Borghi[2]
[1]Scuola di Specializzazione in Medicina Interna, Università degli Studi di Bologna; [2]Medicina Interna Borghi, Policlinico S. Orsola-Malpighi di Bologna

Case Report. C.C., femmina, 49 anni, nullipara, giungeva in P.S. per dolore, parestesie e lievi soffusioni ecchimotiche simmetriche agli arti superiori.
In anamnesi: anoressia nervosa, ipotiroidismo centrale, iperparatiroidismo di incerta natura, osteoporosi severa su base carenziale con scarsa qualità dell'osso documentata alla DEXA, per cui aveva eseguito alcune settimane prima la somministrazione di denosumab.
Parametri vitali all'ingresso: PA 95/65 mmHg, FC 88 bpm ritmici, SpO2 97% AA, TC 36°C. Agli esami ematochimici: Hb 12.4 g/dl, Hct 36.2%, PLT 295.000/mmc, indici di flogosi, funzionalità renale ed epatica nella norma, INR 1, aPTT 2.97. Si eseguiva lo screening coagulativo "Protocollo aPTT allungato" che mostrava negatività per il LAC e Malattia di von Willebrand ma severo deficit di attività del Fattore VIII attivato, in presenza di quantità dosabili dell'inibitore del Fattore VIII umano. Veniva pertanto posta diagnosi di Emofilia Acquisita ed iniziata tempestivamente terapia specifica con deltacortene 1 mg/kg/die anche in considerazione del progressivo rapido peggioramento delle ecchimosi e dell'anemizzazione della paziente.
Al fine di studiare l'eziologia, in accordo con la letteratura, venivano ricercate ed escluse le principali cause: postgravidica, psoriasi, neoplastiche (TC total body e PET negative, negativi marcatori ematologici), infettivologiche (completa negatività degli indici di flogosi, apiressia, emocromo con formula leucocitaria n.n.), autoimmunitarie (negativi elettroforesi, ANA, ANCA, C3, C4, FR e anti-CCP). Rimanendo le cause iatrogene, è stata approfondita l'anamnesi farmacologica che mostrava come recente modifica la somministrazione di Prolia alcune settimane prima dell'evento. Nonostante in letteratura non sia ancora stato descritto tale evento avverso, l'impiego di altri farmaci immunomodulatori è stato associato allo sviluppo di emofilia A acquisita.
Conclusioni. Nello studio di pazienti che si presentano con quadri clinici particolari bisogna sempre tenere presente un'eventuale complicanza iatrogena, in particolare con l'utilizzo di nuovi farmaci. Nel nostro caso, una volta esclusa con ragionevole sicurezza le cause "più frequenti", l'associazione temporale tra l'impiego di Denosumab e la comparsa dell'evento emorragico lascia intendere un possibile evento avverso dovuto alla somministrazione del farmaco.

Keywords: *Emofilia acquisita, Osteoporosi, Denosumab.*



ENDOCARDITE BATTERICA SUBACUTA IN PAZIENTE CON INIZIALE DIAGNOSI DI ARTERITE A CELLULE GIGANTI E SPONDILOARTRITE: QUANDO LE APPARENZE INGANNANO

P311

E. Cavallaro, L. Quartuccio, S. Sacco, M. Bond, A. Sonaglia, E. Treppo, S. De Vita
Clinica di Reumatologia di Udine

Paziente di sesso femminile, 70 anni con storia di febbre reumatica nell'infanzia. Da novembre 2016 compariva un'oligoartrite asimmetrica associata a febbricola intermittente e a cefalea pulsante, con alcuni episodi di amaurosi fugax. Gli esami evidenziavano un marcato rialzo degli indici di flogosi, negativi ANCA, ANA, FR, assente HLA B27. Nel sospetto di arterite gigantocellulare, il Curante avviava terapia steroidea, con miglioramento del quadro febbrile. Il quadro veniva successivamente approfondito tramite biopsia dell'arteria temporale e PET-TC, risultate negative eccetto che per captazione in sternoclaveare destra, con quadro ecografico suggestivo per sinovite attiva. Per dolorabilità sacroiliaca, eseguiva inoltre una RM del bacino, con riscontro di sacroileite in fase attiva. Posta diagnosi di spondiloartrite sieronegativa in overlap con arterite a cellule giganti, si avviava terapia con methotrexate 15 mg/sett, con graduale scomparsa della sintomatologia articolare. Tuttavia, al tapering dello steroide, si ripresentava la febbricola intermittente con persistenza di flogosi elevata. La paziente assumeva ciclicamente antibiotici con beneficio sulla curva termica, ma ricomparsa di febbricola al termine della terapia, associata a rialzo di PCR, in assenza di altra sintomatologia. Si decideva pertanto di approfondire il quadro in regime di ricovero. Presa visione della documentazione clinica della paziente, veniva avanzata l'ipotesi di un'endocardite subacuta, con quadro clinico inizialmente mascherato dalla terapia steroidea. Tale ipotesi veniva sostanziata dalla ripetuta positività per Streptococcus Gallolyticus su emocolture. A fronte di tale dato microbiologico, veniva avviata Daptomicina, con immediata regressione del quadro febbrile. La diagnosi di endocardite subacuta veniva in seguito confermata dal reperto ecocardiografico di masserella mobile sulla valvola mitrale. Condizione cardiaca predisponente era un'insufficienza mitralica misconosciuta di eziologia reumatica, mentre la batteriemia era probabilmente originata da due micropolipi colici displastici. La storia clinica veniva reinterpretata alla luce di tali reperti e si decideva di sospendere la terapia con methotrexate, nell'ipotesi che le manifestazioni articolari presenti dal 2016 potessero avere eziologia immunologica para-infettiva, impostando solo un follow up clinico e radiologico.
La paziente è in buone condizioni generali all'ultimo follow-up (mese +3 dall'avvio di terapia antibiotica) e non ha richiesto il reinserimento della terapia immunosoppressiva.
Conclusioni. La diagnosi di endocardite batterica può talvolta essere difficile, per la grande varietà di manifestazioni cliniche che possono mimare altre condizioni patologiche. La presenza di artralgie è frequentemente descritta, anche all'esordio clinico, mentre l'artrite periferica e la sacro-ileite sono manifestazioni più rare. Sono altresì descritti quadri clinici suggestivi per arterite a cellule giganti. Una possibile patologia infettiva deve pertanto essere sempre esclusa in caso di sospette spondiloartriti sieronegative ed arteriti a cellule giganti che presentino alterazioni della curva termica.

Keywords: *Spondiloartrite, Arterite a cellule giganti, Endocardite.*

ARTRITE DELLA MANO ED INFEZIONE DEI TESSUTI MOLLI DEL GOMITO DA MICOBACTERIUM CHELONAE IN PAZIENTE TRAPIANTATO DI RENE

P312

C. Casu, V. Campanella, M. Di Cicco, L. Belloli, M. Romano, E. Schito, E. Verduci, M. Muscarà, D.A. Filippini, O.M. Epis
S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo del lavoro. Le infezioni da micobatteri atipici del sistema muscoloscheletrico sono rare e generalmente associate a fattori predisponenti. Solitamente derivano da inoculazione diretta attraverso un trauma penetrante o procedure chirurgiche.
Noi presentiamo il caso di artrite e tenosinovite della mano con infezione dei tessuti molli del gomito da mycobacterium chelonea in un paziente con trapianto di rene.
Materiali e Metodi. Uomo di 65 anni, trapiantato di rene nel 1991. Nel 2016 presentava un episodio di dolore e tumefazione della mano dx, valutato in ambito ortopedico, nel marzo 2017 è stato sottoposto tenosinoviectomia dei tendini estensori. L'esame istologico veniva considerato suggestivo per AR ed avviata terapia con plaquenil, sospesa poco dopo per intolleranza gastrointestinale.
Nel luglio 2017 il paziente presentava recidiva di dolore e tumefazione del polso e mano dx e il 5 agosto accedeva al PS del Niguarda per peggioramento del quadro clinico.
L'esame obiettivo evidenziava tumefazione della mano dx con edema improntabile, tumefazione dura del gomito con fistolizzazione di materiale purulento e tumefazione della caviglia omoltaterale. Non calor, non rubor.
Gli esami ematochimici documentavano lieve incremento indici di flogosi. La ricerca degli anticorpi anti-EBV, CMV, HHV8, antigeni aspergillari, quantiferon-test, colturale da pus gomito, era nella norma. La radiografia del torace, mano e gomito non evidenziavano nulla di patologico.
È stata intrapresa terapia antibiotica a largo spettro con miglioramento, ma persistenza di tumefazione dura del gomito.
L'esame ecografico evidenziava versamento, ipertrofia e power Doppler positivo al polso e I-III-IV MCF. Tenosinovite flessori del carpo e delle dita con PD positivo. Al gomito presenza di formazione disomogenea ipo-isoecogena con importante vascolarizzazione. Essendo il quadro di non univoca interpretazione, dopo esecuzione di RMN, è stato sottoposto ad intervento chirurgico di exeresi della neoformazione al gomito con invio di materiale per esame istologico e microbiologico.
L'esame colturale per micobatteri è risultato positivo. L'identificazione molecolare ha evidenziato la presenza di Micobacterium chelonae. È stata pertanto avviata terapia antibiotica specifica con progressivo miglioramento del quadro clinico.
Conclusioni. I micobateri atipici sono organismi ubiquitari. Le infezioni sono rare e il più delle volte associate a fattori predisponenti. Generalmente sono indolenti e persistenti e possono causare significativi danni ai tessuti locali. I segni e i sintomi di infiammazione sono intermittenti e possono non essere presenti segni sistemici di infezione o febbre. La radiografia del torace è generalmente nella norma. La diagnosi inoltre è complicata dalla propensione dei micobatteri a mimare altre patologie.
Il paziente da noi descritto si aggiunge alla limitata casistica riportata in letteratura di artrite da M chelonae. Sebbene le infezioni da micobatteri atipici del sistema muscoloscheletrico sono rare, tuttavia dovrebbero essere prese in considerazione nella diagnosi differenziale in particolare in soggetti immunocompromessi.

Keywords: *Artrite, Micobacterium chelonae, Trapianto rene.*

PERICARDITE COME MANIFESTAZIONE D'ESORDIO DI LINFOMA DI HODGKIN: UN'EVENTUALITÀ DA RICORDARE

P313

V. Campagnol, F. Ghellere, E. Bertoldo, G. Orsolini, M. Rossini
Università degli Studi di Verona

Scopo del lavoro. Le pericarditi sono relativamente frequenti nella pratica clinica, e spesso giungono all'attenzione dello specialista Reumatologo. Possono manifestarsi come entità isolate o nel contesto di patologie sistemiche. La diagnostica differenziale è complessa, comprendendo principalmente cause infettive, metaboliche, neoplastiche, immunomediate, iatrogene o idiopatiche.
Scopo del lavoro è sottolineare come l'accurata diagnosi differenziale sia imprescindibile, in quanto la pericardite può essere la prima espressione clinica di patologie sistemiche.
Materiali e Metodi. Si descrive il caso di una donna di 50 anni la cui storia esordiva con una sindrome simil-influenzale caratterizzata da febbre, astenia, artromialgie e tosse. Per l'aumento degli indici di flogosi e per il riscontro di tachicardia ventricolare eseguiva un'ecografia cardiaca con rilievo di versamento pericardico (spessore massimo 9,2 mm). Veniva pertanto avviata una terapia con colchicina e FANS, risultata efficace: l'ecocardiografia di controllo a due mesi mostrava un significativo miglioramento del quadro.
Per il persistente aumento degli indici di flogosi nonostante la riduzione del versamento, la paziente veniva inviata al Reumatologo nel sospetto di una patologia immunoflogistica. Agli esami ematochimici si riscontravano: anemia microcitica, leucocitosi neutrofila, VES e PCR elevate, protidogramma indicativo di stato flogistico, aumento di C3, fibrinogeno, ferritina; positivi gli ANA (1:160, pattern punteggiato citoplasmatico), negativi anti DNA, anti ENA, FR, anti CCP, ANCA, crioglobuline. L'ecocardiografia confermava la persistenza di lieve versamento pericardico circonferenziale (spessore massimo 5 mm).
Per diagnosi differenziale sono stati richiesti: le sierologie per i principali agenti virali e batterici possibilmente implicati, i principali markers tumorali, un tampone faringeo (negativi); per l'aumento delle IgG sono state dosate le IgG4 (nei limiti). La paziente negava altri sintomi suggestivi di connettivite.
L'ecografia del collo eseguita per approfondimento evidenziava alcuni linfonodi sovraclaveari ipoecogeni con areole di necrosi, ipervascolarizzati; ulteriori linfoadenomegalie sono emerse alla TC torace in sede ilomediastinica e sottocarenale. La biopsia di un linfonodo sovraclaveare conduceva infine alla diagnosi di linfoma di Hodgkin scleronodulare.
La paziente è stata quindi presa in carico dai Colleghi Ematologi per il trattamento del caso. Alla PET-TC eseguita per controllo dopo terapia non si fa menzione alla falda di versamento pericardico visualizzabile alla prima PET-TC eseguita per stadiazione di malattia.
Risultati. Il caso clinico sottolinea come la pericardite possa rappresentare la prima manifestazione di una malattia neoplastica, e merita attenzione anche per la rarità dell'associazione con il linfoma di Hodgkin all'esordio. In ogni caso le alterazioni laboratoristiche persistenti, nonostante la riduzione del versamento, inducevano ad approfondire le indagini.
Conclusioni. È quindi fondamentale svolgere un'accurata diagnosi differenziale di una problematica che frequentemente giunge all'osservazione dello specialista Reumatologo.

Keywords: *Pericardite, Linfoma di Hodgkin, Diagnosi differenziale.*

UN RARO CASO DI EMOFILIA A ACQUISITA IN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE

P314

A.F. Bonifacio, E. Marcucci, V. Valentini, E. Valentini, G.M.C. La Paglia, M.C. Leone, G. Cafaro, E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, F. Luccioli, I. Riccucci, R. Gerli
Struttura Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Perugia

Introduzione. L'emofilia acquisita è una rara patologia causata da anticorpi circolanti contro specifici fattori della coagulazione. L'incidenza stimata nella popolazione generale è pari a circa 1,5 casi/milione di persone/anno e nella maggioranza dei casi si tratta di emofilia A caratterizzata da anticorpi contro il fattore VIII (FVIII). In circa la metà dei casi si presenta in assenza di patologie concomitanti, mentre altri casi si associano a neoplasie, malattie autoimmunitarie sistemiche, farmaci, infezioni o al post-partum. Le manifestazioni cliniche più frequenti sono gli ematomi sottocutanei e muscolari, più raramente ematuria o emartro. L'allungamento isolato dell'aPTT, la riduzione della concentrazione del FVIII e la presenza di inibitori del FVIII suggeriscono la diagnosi. La terapia prevede, ove possibile, la rimozione della causa scatenante e l'eliminazione degli autoanticorpi. Gli episodi emorragici acuti vengono trattati con concentrati di complesso protrombinico, FVIII ricombinante o plasmaferesi. L'eradicazione degli autoanticorpi prevede terapia immunosoppressiva con alte dosi di steroide, ciclofosfamide o in seconda linea Rituximab.
Tra le varie condizioni riportate in letteratura in corso di emofilia acquisita, l'associazione con l'artrite reumatoide (AR) è stata descritta solo in rari casi e generalmente si presenta in soggetti con malattia sieropositiva e di lunga durata.
Case Report. Donna di 76 anni, affetta da AR fattore reumatoide ed anticorpi anti-citrullina positivi esordita all'età di 16 anni, in stabile remissione con idrossiclorochina e basse dosi di steroide. In anamnesi, quadrantectomia sinistra (2006) per carcinoma mammario. In occasione di visita di follow-up, riferiva la comparsa da circa tre settimane di ematomi sottocutanei spontanei a carico di spalla sinistra, mano sinistra, gamba sinistra e sanguinamento gengivale. Esami ematochimici evidenziavano anemia di nuovo riscontro ed allungamento dell'aPTT 2 volte la norma. Una valutazione specifica dell'assetto coagulativo documentava deficit del FVIII (6,8%) e presenza di anticorpi anti-FVIII (40 Unità Bethesda). Eseguiva esami di screening per secondarietà comprendenti sangue occulto fecale, mammografia e TC total-body risultati negativi. La paziente veniva sottoposta a terapia steroidea ad alte dosi (3 boli di metilprednisolone 1 g endovena seguiti prednisone 1 mg/kg) e ad 8 sedute di plasmaferesi continuative. Con tale terapia, si assisteva ad azzeramento del titolo anticorpale degli inibitori del FVIII e ad aumento del FVIII (28%).
Conclusioni. Nel caso descritto, è plausibile l'ipotesi di una forma di emofilia acquisita in corso di artrite reumatoide, anche in considerazione della esclusione di concomitanti condizioni di secondarietà. Il caso riserva interesse in quanto in letteratura sono riportati pochi casi analoghi ed alcuni indotti da terapia con farmaci biologici. Tuttavia, anche in relazione alla necessità di un trattamento tempestivo, tale patologia va considerata in pazienti che si presentano con manifestazioni emorragiche spontanee sottocutanee ed articolari associate ad un'alterazione dell'assetto coagulativo.

Keywords: *Emofilia acquisita, Artrite reumatoide, Caso clinico.*

23 novembre 2018

P315 - P335 SESSIONE POSTER 18

MISCELLANEA

Moderatori:
A. Migliore (Roma)*, P. Sfriso* (Padova)

LA FIBROMIALGIA: FIBROMIALGIX FORTE, NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO P315

A. Albanese[1], E. Battisti[1], F. Filippi[2], N.G. Giordano[3]
[1]DSFTA, Università di Siena, Siena; [2]Fisiomed Sanimedica, Vicenza; [3]Dipartimento Medicina, Università di Siena

Scopo del lavoro. La Fibromialgia è una sindrome ad eziologia sconosciuta, colpisce soprattutto le donne con un rapporto 9:1 rispetto agli uomini e si manifesta con dolore muscolare diffuso e con disturbi del sonno, astenia, ansia, fino alla depressione. Non esistono esami diagnostici specifici nè una terapia ben definita, anche se antidepressivi, antiepilettici e analgesici sono i farmaci più usati. Lo scopo di questo studio è di valutare un prodotto a base di acidi boswellici, carnitina e acido alfa lipoico (FIBROMIALGIX FORTE) nel trattamento della Fibromialgia.
Materiali e Metodi. Sono state arruolate, secondo i criteri ACR 2010, 60 donne affette da Fibromialgia, senza patologie concomitanti, di età tra i 43 e i 62 anni, divise in maniera randomizzata in 3 gruppi di 20 pazienti. Tutte le pazienti si sottoponevano ai test con Scala Analogica Visiva (VAS) e con il Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (R-FIQ) all'inizio del trattamento, dopo 30 e 60 giorni. Il primo gruppo assumeva Pregabalin 75 mg 2 cp/die un mese e poi 150 mg 2cp/die il secondo mese, il secondo gruppo assumeva Tramadolo 37,5 mg associato a Paracetamolo 325 mg 3 cp/die per 2 mesi, il terzo gruppo assumeva Fibromialgix Forte 3 cp/die il primo mese e poi 2 cp/die il secondo mese. Tutti i pazienti eseguivano attività fisica 15-20 minuti al giorno.
Risultati. Nel primo gruppo (Pregabalin) dopo 30 giorni non si erano riscontrati miglioramenti ed i pazienti riferivano di aver preso antidolorifici. Dopo il secondo mese 10 pazienti mostravano un lieve miglioramento della sintomatologia dolorosa (Scala VAS) e degli indici del R-FIQ e avevano usato saltuariamente antidolorifici. Gli altri pazienti avevano usato antidolorifici costantemente. Venivano riferiti effetti collaterali come vertigini e sonnolenza in 16 pazienti. Nel secondo gruppo (Tramadolo+Paracetamolo) solo in 2 pazienti c'era un miglioramento del dolore al primo controllo, mentre al secondo 13 pazienti mostravano miglioramento della sintomatologia dolorosa e degli indici del R-FIQ. Nel terzo gruppo (FIBROMIALGIX FORTE) in 6 pazienti migliorava la sintomatologia dolorosa al primo controllo e in 17 migliorava sia il dolore che gli indici del R-FIQ al termine del trattamento.
Conclusioni. La Fibromialgia è una patologia complessa e la terapia farmacologica non è univoca. Alla terapia fisica e cognitivo-comportamentale si associano alcuni farmaci non sempre risolutivi e con possibili effetti collaterali. In questo studio abbiamo valutato un nuovo integratore (FIBROMIALGIX FORTE) a base di acidi boswellici, carnitina e acido alfa lipoico che agiscono sui muscoli, sui nervi periferici e sul dolore, nel trattamento della Fibromialgia. Dai risultati ottenuti il FIBROMIALGIX FORTE si mostra efficace sul dolore e sulla funzionalità senza provocare effetti collaterali. Ulteriori studi con casistica più ampia devono confermarne la validità terapeutica e la tollerabilità per un uso nei pazienti che non rispondono alle terapie già in uso.

Keywords: *Fibromialgia, Terapia, Fibromialgix forte.*

RISULTATI DI UN CICLO DI 2 MESI DI AGOPUNTURA COME TERAPIA COMPLEMENTARE IN ASSOCIAZIONE AL TRATTAMENTO FARMACOLOGICO IN PAZIENTI CON FIBROMIALGIA

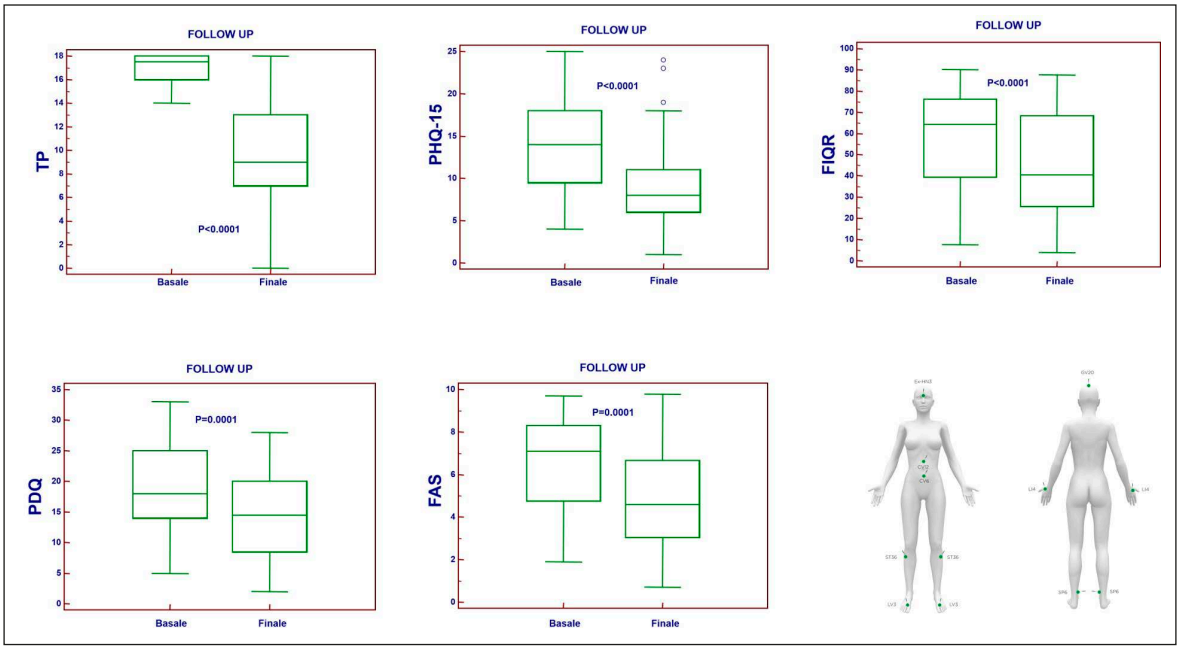
P317

G. Beci, M. Di Carlo, F. Salaffi
Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. Valutazione della risposta ad un ciclo di trattamento con agopuntura in pazienti con fibromialgia (FM) non responsivi alla terapia farmacologia.
Materiali e Metodi. Nello studio sono stati inclusi pazienti con FM che presentavano una risposta non soddisfacente o intolleranza alla terapia farmacologica (duloxetina e/o pregabalin). La valutazione di risposta non soddisfacente è stata definita dalla presenza di valori di revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R) > o =40 e/o valori di Patient Health Questionnaire 15 (PHQ15) > o = a 5 dopo tre mesi di terapia farmacologica consecutiva.
Il trattamento di agopuntura effettuato ha previsto in un ciclo di 8 sedute con cadenza settimanale. Per l'esecuzione del trattamento sono stati utilizzati aghi da agopuntura sterili e monouso in acciaio inossidabile 0.25x25 mm, provvisti di un tubo guida in plastica (Huanquiu®).
In accordo con le indicazioni della Medicina Tradizionale Cinese la formula utilizzata comprende i seguenti punti di agopuntura: LV3+LI4, ST36+CV6+CV12, SP6, GV20 ed Ex-HN-3 (Yintang). Al basale ed alla fine del trattamento sono è stato valutati il numero dei tender points (TP) ed i principali Patient-reported Outcomes (PROs). Per l'analisi statistica dei dati ci si è avvalsi del Wilcoxon test ed i risultati sono stati espressi dalla mediana con intervallo di confidenza (CI) del 95%.

Risultati. Quaranta (39 donne ed 1 uomo) dei 42 pazienti reclutati, hanno completato il trattamento. Dieci pazienti erano in terapia farmacologica con pregabalin, 8 con duloxetina in monoterapia e 4 in terapia combinata (pregabalin + duloxetina). Al termine del ciclo di 2 mesi di agopuntura è stato registrato un significativo miglioramento clinico del numero dei TP (18 [95% CI 17-18] ->9.5 [95% CI 8-12]; p<0.0001), dei sintomi somatici, valutati con PHQ15 (14.0 [95% CI 11-16.6] ->8.5 [95% CI 7-10]; p<0.0001), dello score totale del FIQ-R (64.2 [95% CI 57.7-70.0] ->44.2 [23.2-60.3]; p<0.0001), del Fibromyalgia Activity Score (FAS) (7.0 [95% CI 5.3-7.8] ->4.6 [95% CI 3.7-5.8]; p=0.0001), e del Self-Assessment Pain Scale (SAPS) (4.8 [95% CI 4.3-5.6] ->[95% CI -]; p=0.0007). Inoltre l'agopuntura si è dimostrata efficace nel ridurre la componente neuropatica del dolore misurata con il painDETECT questionnaire (PDQ) (19.0 [95% CI 15.0-24.3] ->15 [95% CI 11.3-17.6]; p=0.0001).
Conclusioni. La terapia complementare con agopuntura si è dimostrata efficacie nel controllo dei sintomi e dello stato generale di salute in pazienti con FM refrattari o intolleranti alla terapia farmacologica. I risultati più evidenti sono stati osservati sulla riduzione del numero dei TP e sul miglioramento dei sintomi somatici.

Keywords: *Fibromialgia, Agopuntura, Terapia integrata.*



POLIMIALGIA REUMATICA IN SEGUITO A IMMUNOTERAPIA CON BACILLO DI CALMETTE-GUERIN

P318

M.A. Fenu, G. Buscetta, E. Colombo, F. Castagna, M.G. Longu, L. Taras, M. Piras, G.L. Erre, G. Passiu
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, U.O.C. Reumatologia, A.O.U. e Università degli Studi di Sassari

Introduzione. La terapia con instillazioni endovescicali del bacillo di Calmette-Guerin (BCG), immunoterapia impiegata nella profilassi della recidiva del carcinoma superficiale della vescica, è raramente complicata da manifestazioni articolari infiammatorie. Tali manifestazioni, sono quasi esclusivamente rappresentate da artriti reattive, con andamento autolimitante/ricorrente e buona risposta alla terapia sintomatica con FANS e basse dosi di steroide.
Materiali e Metodi. Descriviamo il caso clinico di una donna di 67 anni, di origine caucasica, indirizzata presso la nostra UO per algie e impotenza funzionale marcata a carico dei cingoli scapolare e pelvico. Dalla raccolta della storia anamnestica risultava una storia recente di malessere generale, astenia, anoressia, febbricola serotina, artromialgie diffuse e rigidità comparsi in seguito alla sesta instillazione endovescicale di BCG. Gli esami di laboratorio evidenziano aumento dei reattanti di fase acuta (VES 80 mm/h e PcR 5 mg/dl). Tra gli altri accertamenti di laboratorio prescritti risultavano negativi il fattore Reumatoide, gli anticorpi anticitrullina, gli anticorpi antinucleo e il Parvovirus B19. L'esame fisico dimostrava la presenza di marcata rigidità e impotenza funzionale a carico dei cingoli. Sulla scorta dei dati clinici e di laboratorio veniva posta diagnosi di polimialgia reumatica (PMR) e veniva consigliata la sospensione della immunoterapia con BCG. Veniva prescritta terapia con prednisone 20 mg/die, con lento scalo, per un periodo complessivo di 12 mesi, che portava alla completa remissione del quadro clinico.
Discussione e Conclusioni. L'associazione tra immunoterapia con BCG e PMR è una condizione eccezionale, come testimoniato dalla presenza in Letteratura di un unico case-report. Nel nostro paziente, la relazione temporale tra la comparsa di PMR e la terapia con BCG suggerisce che possa esserci una correlazione causa-effetto tra i due eventi. Si può ipotizzare infatti, che la stimolazione antigenica con BCG, in soggetti geneticamente predisposti, possa svolgere un ruolo cruciale nello sviluppo, attraverso l'attivazione della risposta Th1-mediata, della malattia reumatica infiammatoria. L'immediato riconoscimento della patologia, l'impostazione di un'adeguata terapia farmacologica, in concomitanza con la sospensione della immunoterapia hanno consentito di ottenere una pronta guarigione.

Keywords: *Polimialgia reumatica, Bacillo Calmette Guerin, Artriti reattive.*

LO STUDIO ULTRASONOGRAFICO DELL'UNGHIA RIVELA DIFFERENZE TRA PAZIENTI AFFETTI DA PATOLOGIE INFIAMMATORIE E DEGENERATIVE

P319

E. Bertoldo[1], A. Fassio[1], A. Zabotti[2], E. Vantaggiato[1], G. Adami[1], A. Giollo[1], O. Viapiana[1], S. De Vita[2], M. Rossini[1]
[1]Università degli Studi di Verona; [2]Università degli Studi di Udine

Scopo del lavoro. L'unghia è oggetto di interesse in diverse patologie. I pochi dati riportati in letteratura circa l'imaging dell'unità ungueale riguardano l'artrite reumatoide e l'artrite psoriasica. Lo scopo di questo studio era di esplorare eventuali alterazioni qualitative e quantitative dell'unghia e delle entesi attraverso l'ultrasonografia (US) in condizioni di tipo infiammatorio e degenerativo.
Materiali e Metodi. Il campione di questo studio osservazionale era composto da 203 individui affetti da psoriasi (PSO), artrite psoriasica (PsA), artrosi (OA), artrite reumatoide (AR) e da controlli sani. Due ecografisti (coefficiente K di Cohen 0.78) eseguivano in cieco l'esame ultrasonografico dell'unghia del secondo dito della mano dominante, registrando i dati circa il segnale Power Doppler (PDUS) del letto ungueale e dell'entesi del tendine estensore e le misure dello spessore sia del corpo che del letto ungueale.
Risultati. Dall'analisi statistica sono emerse alcune peculiarità significative nei pazienti affetti da psoriasi e artrite psoriasica rispetto agli sottogruppi (Tab. I), in particolare il PDUS a livello dell'entesi del tendine estensore parrebbe essere una caratteristica esclusiva dell'artrite psoriasica (Fig. I). Anche lo spessore del corpo ungueale differisce nei pazienti con psoriasi ed artrite psoriasica e, sorprendentemente, anche nel paziente con artrosi, con risultati simili (ANOVA).
Conclusioni. Il coinvolgimento dell'unghia e delle entesi in reumatologia e dermatologia è di grande interesse ed è stato ampiamente studiato soprattutto nell'artrite psoriasica. All'ultrasonografia, così come all'esame radiologico standard, la PsA e l'OA presentano spesso diverse similitudini. I risultati di questo studio mettono in luce caratteristiche ultrasonografiche sia qualitative che quantitative dell'unghia e delle articolazioni IFD in diverse condizioni, indicando un potenziale ruolo dell'ecografia nella diagnosi differenziale. Si suggerisce infine, come già riportato in letteratura, la peculiarità di alcune lesioni in determinate patologie, come l'entesite all'articolazione IFD nell'artrite psoriasica. Lo studio presenta diversi limiti, manca infatti un consenso generale sulle misure ultrasonografiche nella valutazione dell'unghia, che rende difficile la comparazione con dati precedenti.
L'ecografia dell'unghia potrebbe rappresentare in futuro un possibile e promettente target per migliorare l'accuratezza diagnostica.

Keywords: *Ultrasonografia, Unghia, Artrite psoriasica.*

	PSO	PsA	RA	OA	HC
N° of patients	31	51	37	34	50
Sex (male/female)	22/9	26/25	10/27	7/27	22/28
Age (mean±SD)	48.2 ± 14.8	50.9 ± 14.0	62.5 ± 12.5 *	66.8 ± 10.6*	48.5 ± 14.0
BMI (mean±SD)	28.6 ± 5.0*	28.5 ± 5.9*	24.5 ± 5.14	26.4 ± 4.1	24.6 ± 3.9
Nail plate thickness (mean±SD) cm	0.64 ± 0.0.12	0.65 ± 0.14	0.56 ± 0.07	0.63 ± 0.12	0.52 ± 0.06
Nail bed thickness (mean±SD) cm	2.5 ± 0.5	2.5 ±0.4	2.0 ± 0.4	1.8 ± 0.6	2.2 ± 0.2

Tabella I

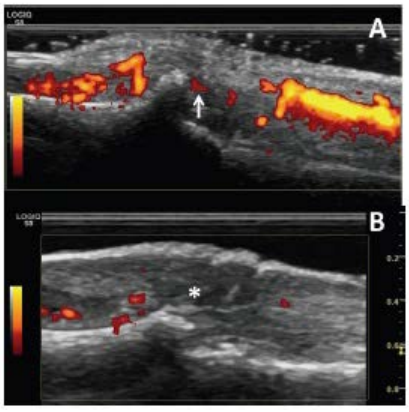


Figura 1

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIMIALGIA REUMATICA: UNO STUDIO PILOTA DESCRITTIVO

P320

G. Sambataro[1], F. Pignataro[2], D. Sambataro[1], S.E. Torrisi[3], A. Vancheri[3], M. Pavone[3], S. Palmucci[4], C. Vancheri[3], N. Del Papa[2]
[1]Artroreuma S.R.L. Ambulatorio di Reumatologia convenzionato con il Sistema Sanitario Nazionale, Mascalucia (CT); [2]Day Hospital di Reumatologia, ASST G. Pini-CTO, Milano; [3]U.O.P.I. Per le Interstiziopatie Polmonari e le Malattie Rare del Polmone, Università di Catania; [4]Dipartimento di Radiologia, Università di Catania

Scopo del lavoro. La Polimialgia Reumatica (PMR) è una patologia caratterizzata da un esordio in età avanzata e severa rigidità mattutina a carico dei cingoli scapolare e pelvico. È associata ad un incremento degli indici di flogosi ma non degli enzimi muscolari. La diagnosi differenziale può esser ardua, particolarmente considerando altre condizioni infiammatorie quali connettiviti (CTD).
Attualmente sono disponibili episodiche segnalazioni di interstiziopatia polmonare (IP) associata a PMR, ma in genere l'esclusione di una CTD sottostante non è chiarita.
Lo scopo di questo lavoro è descrivere un gruppo di pazienti con diagnosi di PMR giunti alla nostra osservazione per sintomi respiratori, che hanno successivamente rivelato una IP, al fine di sottolineare una possibile associazione e discutere una potenziale spiegazione
Materiali e Metodi. Lo studio ha avuto una durata di 13 mesi. I pazienti sono stati sottoposti a visita reumatologica e pneumologica, TC ad alta risoluzione del torace (HRTC), prove di funzionalità respiratoria, capillaroscopia e prelievo per autoimmunità, indici di flogosi, transaminasi, indici di danno muscolare.
Risultati. 16 pazienti classificati come affetti da PMR sono giunti alla nostra osservazione per astenia, affanno e tosse secca non responsivi a basse dosi di steroidi. In 14 casi su 16 è stata riscontrata una IP. I pazienti avevano una mediana di età di 69 anni ed una prevalenza del sesso femminile. Quattro di loro erano forti fumatori. La maggior parte dei pazienti ha riferito un'insorgenza dei sintomi respiratori prima o contemporaneamente rispetto ai sintomi muscolari (mediana rispettivamente di 18 e 7.5 mesi). Una diagnosi di connettivite specifica è stata posta in 5 casi: 3 casi di Artrite Reumatoide (AR), ed uno di Sindrome di Sjögren (SSj) ed uno di Sindrome da Anticorpi Anti Sintetasi (SAAS). Un'alterazione della funzione respiratoria è stata rilevata in 9 pazienti, 7 (4 con PMR) dei quali necessitavano di supporto di ossigeno (Tab. I).
Riguardo i pattern HRCT, I pazienti riclassificati per SSj e SAAS hanno mostrato un quadro di Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP), i 3 pazienti con AR hanno mostrato un caso di NSIP e 2 di Usual Interstitial Pneumonia (UIP), mentre i pazienti con diagnosi confermata di PMR hanno mostrato 2 casi di UIP possible, 5 casi di NSIP e uno rispettivamente di sindrome combinata fibrosi-enfisema (CPFE) e un caso di polmonite organizzativa (OP). La capillaroscopia è risultata positiva solo nei pazienti con SSj e SAS.
Conclusioni. Da questi dati preliminari un'associazione tra PMR e IP può risultare temeraria. I pazienti con PMR e concomitante sintomatologia respiratoria dovrebbero essere indagati in profondità al fine di escludere la presenza di una connettivite sottostante. Non è da escludere che i casi di PMR associati ad IP rappresentino forme frustre di connettiviti afferenti alla famiglia delle miositi infiammatorie.

Keywords: *Polimialgia reumatica, Connettivite indifferenziata, Interstiziopatia polmonare.*

Table I - Clinical and serological features of patients.

S	Sex	Age	Smoke (p/y)	Lung symptoms (m)	Muscle symptoms (m)	Clinical sign	FVC	DLCO	6MWT	O^2Tp	Autoimmunity	NVC	HRCT pattern	Final Diagnosis
1	F	60	0	84	60	RP, SS	129	90	420	No	None	N	OP	PMR
2	F	62	0	1	2	none	83	34	100D	Yes	None	N	NSIP	PMR
3	F	66	0	10	24	PF, SS	91	52	400 D	Yes	ANA 1:320; RF↑; SSA; SSB	A	NSIP	SjS
4	M	66	70	6	5	Fe	114	80	425 D	No	ANA 1:160	N	NSIP	PMR
5	M	67	0	60	6	Fe	61	58	450 D	Yes	ANA 1:80, ACPA↑	NA	UIP	RA
6	F	67	0	24	6	none	129	90	375	No	ANA 1:640	N	NSIP	PMR
7	M	68	100	6	24	PIA	114	46	475 D	Yes	RF↓; ACPA↑	N	UIP	RA
8	M	70	25	60	12	none	120	76	375	No	none	NA	UIP-P	PMR
9	F	71	4	12	12	SS	94	47	400 D	Yes	none	N	UIP-P	PMR
10	F	71	15	24	24	PIA	79	98	NA	No	none	NA	NSIP	RA
11	M	76	45	36	6	none	63	47	NA	Yes	none	N	CPFE	PMR
12	F	77	0	9	6	SS, Fe	81	67	NA	No	ANA 1:160 SSA, Mi2, PL7/PL12	L	NSIP	ASS
13	F	79	0	6	9	none	86	81	300	No	none	N	NSIP	PMR
14	F	82	0	36	6	RP	111	49	200	Yes	none	N	NSIP	PMR

Legend: 6MWT: 6 minutes walking test; A: Active pattern; ACPA: Anti Citrullinated Protein Antibodies; ANA: Antinuclear Antibodies; ASS: Anti Synthetase Syndrome; CPFE: Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema; D: desaturation ; DLCO: Diffusion Lung For Carbon Monoxyde; F: Female; Fe: Fever; FVC: Forced Vital Capacity; HRCT: High-Resolution Chest Tomography; L: late pattern; M: Male; M: Months; N: normal; NA: not available; NSIP: Non Specific Interstitial Pneumonia; NVC: Nailfold Videocapillaroscopy; OP: Organizing Pneumonia; O^2Tp: Oxygen supplement therapy; P/y: pack/years; p-ANCA: peripheral- Anti Neutrophil Cytoplasmic Antibodies; PF: Puffy Fingers; PIA: Peripheral Inflammatory Arthritis; PMR: Polymyalgia Rheumatica; RA: Rheumatoid Arthritis; RF: Rheumatoid Factor; RP: Raynaud Phenomenon; S: subject; SS: Sicca Syndrome; SjS: Sjögren Syndrome; UIP: Usual Interstitial Pneumonia; UIP-P: possible UIP
↑= High Titre, ≥ at least two times above the upper limit
↓= Low Titre, > to the upper limit but < two times of increase

VALIDAZIONE DELLA TRADUZIONE ITALIANA DEL LONDON FIBROMYALGIA EPIDEMIOLOGY STUDY SCREENING QUESTIONNAIRE (LFESSQ): STUDIO COLLABORATIVO DELL'ASSOCIAZIONE CALABRESE PER LA RICERCA IN REUMATOLOGIA (ACRR)

P321

G. Pagano Mariano[1], D. Olivo[2], P. Gigliotti[3], R. Pellegrini[4], G. Varcasia[5], G. Muccari[6], M. Caminiti[1], R. Caminiti[1], K. Nicolosi[7], E. Russo[7], G. De Sarro[7], F. Ursini[7]

[1]U.O.S.D. Reumatologia, A.O. Reggio Calabria; [2]Amb. Reumatologia, A.S.P. Crotone; [3]Amb. Reumatologia, ASP Cosenza; [4]UOC Medicina Interna, A.O. Cosenza; [5]U.O.S.D. Reumatologia, A.S.P. Cosenza P.O. Castrovillari; [6]U.O.C. Medicina Interna, AO Catanzaro; [7]Dipartimento Scienze della Salute, Università di Catanzaro

Scopo del lavoro. La fibromialgia (FM) è una sindrome clinica complessa caratterizzata da dolore muscoloscheletrico generalizzato eventualmente associato ad un vasto corteo di segni e sintomi in assenza di segni di flogosi o patologia organica.

Tale condizione è altamente prevalente nella casistica ambulatoriale e spesso pone significativi problemi di diagnosi differenziale. Scopo del presente studio è stato sviluppare e validare una traduzione italiana del London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ, White KP et al. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. J Rheumatol, 1999), un questionario proposto come strumento di screening

Negli scorsi 3 mesi:
Ha avvertito dolore nei muscoli, nelle ossa o nelle articolazioni della durata di almeno 1 settimana?
? Si ? No
Ha avvertito dolore nelle spalle, braccia o mani? Da quale lato? Destro, sinistro o entrambi?
? Si, a destra ? Si, a sinistra ? Si, da entrambi i lati ? No
Ha avvertito dolore nelle gambe o nei piedi? Da quale lato? Destro, sinistro o entrambi?
? Si, a destra ? Si, a sinistra ? Si, da entrambi i lati ? No
Ha avvertito dolore al collo, al petto o alla schiena?
? Si ? No

Durante gli scorsi 3 mesi, si è spesso sentito/a stanco/a o affaticato/a?
? Si ? No
La stanchezza o fatica hanno limitato le sue attività?
? Si ? No

Figura 1 - Traduzione italiana del London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (FESSQ).

Tabella I - Caratteristiche della popolazione di studio.

	FM (n = 92)	non-FM (n = 54)	p-value
Sesso femminile, n	88	41	0.05
Età, anni	52.1 ± 14.9	56.7 ± 10.7	0.03
BMI, kg/m²	27.2 ± 7.3	26.2 ± 4.9	0.39
Stato civile			
Celibe/nubile, n (%)	6	8	0.14
Coniugato/a, n (%)	66	33	0.35
Divorziato/a, n (%)	10	6	1.00
Vedovo/a, n (%)	4	3	0.71
Istruzione			
Scuola dell'obbligo, n (%)	33	22	0.60
Diploma, n (%)	41	22	0.73
Laurea, n (%)	12	6	0.80
Occupazione			
Occupato/a, n (%)	25	22	0.10
Disoccupato/a, n (%)	37	17	0.37
Pensionato/a, n (%)	23	14	1.00
Diagnosi alternative			
Artrite reumatoide	-	17	-
Connettivite sistemica	-	16	-
Osteoartrosi	-	10	-
Artrite psoriasica	-	6	-
Spondilite anchilosante	-	3	-
Altre artropatie infiammatorie	-	2	-

Tabella II - Performance della versione italiana del London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire.

	FM	non-FM	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
LFESSQ – Pain +	90	20	97.8	63.0	81.8	94.4
LFESSQ – Pain -	2	34				
LFESSQ – Fatigue +	80	29	86.9	46.3	73.4	67.6
LFESSQ – Fatigue -	12	25				
LFESSQ – Entrambi +	80	15	87.0	72.2	84.2	76.5
LFESSQ – Entrambi -	12	39				

per l'individuazione rapida della FM nella popolazione generale. Tale strumento si articola in poche semplici domande autosomministrate, ripartite su due criteri principali: pain (dolore, 4 items) e fatigue (fatica, 2 items). Secondo gli autori originali il risultato del test è definito come positivo quando sia soddisfatto il criterio pain (4/4 items con il coinvolgimento dei due lati del corpo) eventualmente associato al criterio fatigue.
Materiali e Metodi. Per il presente studio sono stati reclutati pazienti consecutivi (n=146) afferenti agli ambulatori della rete dell'Associazione Calabrese per la Ricerca in Reumatologia per sospetta diagnosi di fibromialgia. La versione italiana è stata prodotta dopo traduzione inglese-italiano da parte di due traduttori indipendenti; successivamente è stata eseguita una retrotraduzione dall'italiano all'inglese da un traduttore esterno in cieco (blind) riguardo alla versione originale. La versione finale è riportata in Figura 1. Il questionario è stato sottoposto ai pazienti prima della valutazione clinica; successivamente lo sperimentatore, in cieco rispetto ai risultati del questionario, effettuava la diagnosi reumatologica definitiva.
Risultati. Sono stati reclutati un totale di 146 pazienti consecutivi, di cui 129 donne. Di questi, 92 erano affetti da FM sulla base della valutazione clinica (Tab. I). Gli individui affetti da FM avevano un'età media più giovane (p=0.03) mentre non vi erano sostanziali differenze nel body mass index (BMI), stato civile, livello di istruzione e stato occupazionale. Sensibilità e specificità della versione italiana del LFESSQ nella nostra coorte sono state rispettivamente 97.8/63.0 per il criterio pain, 87.0/46.3 per il criterio fatigue e 87.0/72.2 quando venivano soddisfatti entrambi i criteri (Tab. II).
Conclusioni. La traduzione italiana del LFESSQ presenta una buona sensibilità e specificità nella casistica ambulatoriale reumatologica real-life. Il criterio pain, in particolare, presenta elevata sensibilità nonostante una specificità non ottimale rendendo tale strumento utile principalmente nella conduzione di studi epidemiologici su larga scala. Per quanto riguarda l'implementazione nel setting clinico, l'alto valore predittivo negativo potrebbe consentire di escludere con elevata confidenza la diagnosi di fibromialgia in presenza di LFESSQ negativo.

Keywords: *Fibromialgia, Screening, LFESSQ.*

PLASMA RICCO DI PIASTRINE NELLA RIPARAZIONE DELLA CUFFIA DEI ROTATORI

P322

S. Tropea[1], M. Bentivegna[1], G.M. D'Avola[2]
[1]A.S.P. 7, Ragusa; [2]A.S.P. 3, Catania

Lo scopo del nostro studio era di valutare l'efficacia di trattamento del plasma ricco (PRP) delle piastrine infiltrate sotto guida ecografica per il danno muscolare acuto rispetto alla terapia tradizionale conservativa.
Materiali e Metodi. Trenta pazienti (età media 24 anni) con lesioni muscolari locali acute sono stati arruolati. Tutti i pazienti sono stati sottoposti all'esame US. I pazienti sono stati assegnati in modo casuale a 2 gruppi:
- gruppo A.
Infiltrazione di PRP mirata ricevuta sotto la guida ecografica e un trattamento conservativo.
- gruppo B ha ricevuto solo un trattamento convenzionale.
Il dolore è stato valutato in base alla scala analogica visiva (da 0 a 10), la funzione muscolare in base al dolore, resistenza, flessione o forza e raggio di moviment.
Entrambi i gruppi sono stati ulteriormente valutati nei giorni 1, 7, 14, 21 e 28 dopo il trattamento iniziale.
I criteri ecografici per la valutazione della rigenerazione sono stati: la scomparsa delle aree ipoecogene del danno muscolare, presenza di tessuto fibroso e presenza di neovascolarizzazione.
Risultati. La riduzione del dolore era più importante nel gruppo A rispetto al gruppo B a partire dal giorno 1 e proseguendo nelle successive 3 valutazioni ($p<0,05$).
Alla fine dell'osservazione (28 giorni), il 93% della regressione del dolore è stato dichiarato dai pazienti nel gruppo A contro l'80% della regressione del dolore nel gruppo B ($p>0,05$).
Valutazione dell'evoluzione fisica nel 7° e 14° giorno cambiamenti significativi nella forza ($p<0,05$) e raggio di movimento ($p<0,05$) per il gruppo del PRP.
Dopo 28 giorni non sono state osservate differenze significative tra i gruppi riguardo al dolore.
flessione e forza ($p>0,05$) ma il range di movimento è migliorato di piu' nel gruppo A rispetto al gruppo B
($p<0,05$).
I punteggi della funzione globale soggettiva sono migliorati significativamente nel gruppo A rispetto al gruppo B del 28° giorno ($p<0,05$).
il tempo per il volume del movimento di recupero fisico e la capacità di praticare le comuni attività era 10±1,2 giorni nel gruppo A e 22±1,5 giorni nel gruppo B.
Conclusioni. Iniezioni di PRP sotto guida ecografica hanno avuto un livello significativamente più alto di sollievo dal dolore, recupero fisico e più veloce rigenerazione rispetto al trattamento tradizionale conservativo nei traumi muscolari acuti.

Keywords: *Traummi muscolari, Ecografia, PRP.*

INTESTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES (IPAF): STUDIO DI UNA COORTE PROSPETTICA DI PAZIENTI E CONFRONTO CON PAZIENTI AFFETTI DA FIBROSI POLMONARE IDIOPATICA

P323

G. Sambataro[1], D. Sambataro[1], S.E. Torrisi[2], A. Vancheri[2], M. Pavone[2], R. Rosso[2], G. Sardo[2], F. Pignataro[3], N. Del Papa[3], S. Palmucci[4], C. Vancheri[2]

[1]Artroreuma S.R.L., Ambulatorio convenzionato con il Sistema Sanitario Nazionale, Mascalucia (CT); [2]U.O.P.I. Per le Interstiziopatie Polmonari e le Malattie Rare del Polmone, Università di Catania; [3]Day Hospital di Reumatologia, ASST G. Pini-CTO, Milano; [4]Dipartimento di Radiologia, Università di Catania

Scopo del lavoro. Il Termine "Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features" (IPAF) descrive pazienti con Interstiziopatia Polmonare (IP) associata a caratteristiche cliniche e/o sierologiche di patologia autoimmune non sufficienti a soddisfare i criteri per una connettivite specifica. Attualmente sono disponibili solo casistiche retrospettive che hanno prodotto risultati tra loro disomogenei per caratteristiche generali, quadro radiologico e prognosi. L'obiettivo di questo studio è descrivere una casistica prospettica di pazienti IPAF, in rapporto ad una casistica di pazienti affetti da Fibrosi Polmonare Idiopatica (IPF).

Materiali e Metodi. Lo studio è durato 15 mesi ed è stato approvato dal comitato etico locale. Sono stati considerati 490 pazienti consecutivi con evidenza di IP. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a prove di funzionalità respiratoria (spirometria, diffusione del monossido di carbonio, test del cammino), Tomografia Computerizzata ad alta risoluzione (HRTC), capillaroscopia e visita pneumologica e reumatologica, con un follow up di almeno 6 mesi. Sono stati reclutati 39 pazienti affetti da IPAF e 121 IPF.

Risultati. I pazienti IPAF hanno mostrato una prevalenza del genere femminile (64.1%) con una mediana di età di 65 anni e 12 mesi di durata di malattia. Il 53.8% di essi erano fumatori ed un terzo della popolazione necessitava di supporto di ossigeno. I più comuni criteri sono risultati la presenza di artralgie infiammatorie (30.7%), la positività per Anticorpi anti nucleari (23%) e un quadro HRCT di Nonspecific Interstitial Pneumonia (NSIP, 69.2%), rispettivamente per il dominio clinico, sierologico e morfologico dei criteri IPAF (in tabella 1 la distribuzione completa). La presenza del criterio clinico articolare (artrite o rigidità mattutina) è stata associata ad una patologia più severa (p=0.01). Al confronto con i controlli IPF, i pazienti IPAF mo-

Table I - Classification of 39 IPAF patients.

CLINICAL DOMAIN	69.2%
Distal digital fissuring (i.e. Mechanic's hand)	2.5%
Distal digital tip ulceration	0%
Inflammatory arthritis or polyarticular morning joint stiffness≥60 min	30.7%
Palmar Telangiectasia	0%
Raynaud Phenomenon	28.2%
Unexplained digital Oedema	12.8%
Unexplained fixed rash on the distal extensor surfaces (Gottron's sign)	0%
SEROLOGICAL DOMAIN	46.2%
ANA ≥ 1:320 or any titre for centromeric o nucleolar pattern	23%
Rheumatoid Factor ≥ 2 times above the upper limit	12.8%
Anti Cyclic Citrullinated Peptide	5.1%
Anti DsDNA	5.1%
Anti Ro/SSA	2.5%
Anti La/SSB	0%
Anti ribonucleoprotein	0%
Anti Smith	0%
Anti Topoisomerase (Scl-70)	0%
Anti tRNA Synthetase	0%
Anti Pm/Scl	2.5%
MORPHOLOGICAL DOMAIN	100%
NSIP	69.2%
OP	5.1%
NSIP + OP	0%
LIP	0%
Multicompartment Involvement in addition to Interstitial Pneumonia	25.7%
COMBINATION OF DOMAINS	
Clinical and Morphological Domain	53.9%
Serological and Morphological Domain	30.7%
All Three Domain	15.4%

Legend: DLCO: Diffusion Lung for Carbon Monoxyde; FEV1: Forced Expiratory Volume at 1 second; FVC: Forced Vital Capacity; LIP: Lymphocytic Interstitial Pneumonia; OP: Organising Pneumonia; NSIP: Nonspecific Interstitial Pneumonia;

stravano un'età più giovane, predominanza di sesso femminile, quadro HRTC di tipo NSIP ed una patologia meno severa (migliore Capacità Vitale Forzata e minore necessità di ossigeno).
Conclusioni. A nostra conoscenza, questo è il primo studio descrittivo di una popolazione prospettica di IPAF. Le caratteristiche della nostra coorte sono differenti da quanto descritto in letteratura su studi retrospettivi. Dai nostri dati preliminari IPAF appare una patologia meno severa di IPF. I criteri IPAF necessitano ad oggi di una validazione e probabilmente anche di una rivisitazione alla luce anche delle nuove evidenze, ma la loro capacità di includere pazienti affetti da forme precoci o incomplete di connettivite specifica può risultare utile. Tali criteri possono trovare applicazione a scopo di follow up, a scopo terapeutico lungo una finestra di opportunità in cui non sia ancora presente un danno strutturato e a scopo di ricerca patogenetica, diretta a ricercare elementi chiave che confinino una connettivite specifica al solo ambito polmonare.

Keywords: *IPAF, Connettivite indifferenziata, Interstiziopatia polmonare.*

SI MIGLIORA SOLO CIÒ CHE SI MISURA: UTILIZZO DI DISPOSITIVO MOBILE NEL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON OSTEOARTROSI DELL'ANCA SOTTOPOSTI A TERAPIA INFILTRATIVA CON ACIDO IALURONICO

P324

M. Romano[1], E. Verduci[1], L. Belloli[1], V. Campanella[1], C. Casu[1], M. Di Cicco[1], D.A. Filippini[1], M. Muscarà[1], E. Schito[1], A. Colombini[2], Y. Cardillo[2], G. Locatelli[3], M. Cammalleri[3], O.M. Epis[1]

[1]S.C. Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; [2]MDApp s.r.l., Pogliano Milanese, Milano; [3]Samsung Eletronics Italia, Milano

Scopo del lavoro. L'utilizzo sempre più diffuso della telemedicina permette un collegamento diretto tra il paziente e il medico, facilitando la misurazione di diversi parametri utili al clinico, come attività di malattia, capacità funzionali e aderenza alla terapia. Nel nostro progetto abbiamo valutato l'applicabilità di device tecnologici per il monitoraggio dei pazienti sottoposti a terapia infiltrativa con acido jaluronico. Il progetto è stato svolto in collaborazione con Samsung Electronics Italia e MDApp s.r.l.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da coxartrosi sottoposti ad infiltrazione dell'anca con acido jaluronico presso la SC di Reumatologia del Grande Ospedale Metropolitano Niguarda da novembre 2017 a maggio 2018. Ad ogni paziente è stata fornito uno smartwatch Samsung Gear da indossare durante le ore diurne. I dispositivi sono stati consegnati ai pazienti una settimana prima dell'infiltrazione all'anca (T0) e mantenuti per le successive due settimane (T1). I parametri registrati sono stati: numero di passi percorsi, distanza percorsa, velocità media. I pazienti hanno inoltre compilato l'indice algofunzionale di Lequesne e l'indice WOMAC al T0 e al termine del T1.

Risultati. Sono stati arruolati 24 pazienti, 7 di sesso maschile e 17 di sesso femminile; età media 44 anni. Il monitoraggio dei dati è stato effettuato, previa raccolta del consenso informato, dalla settimana antecedente l'infiltrazione alle due settimane successive alla stessa.

Il 70% dei pazienti ha indossato lo smartwatch per la maggior parte del tempo (tra il 90 e il 100% dei giorni). Nel 45% dei pazienti è stato registrato un aumento della velocità del passo, nel 29% un aumento del numero di passi effettuati e nel 25% aumento della distanza percorsa. Gli indici funzionali e la scala WOMAC hanno, in maniera concorde con i dati registrati, evidenziato un miglioramento soggettivo da parte della maggior parte dei pazienti. Per quanto riguarda la soddisfazione dei pazienti, il 95% si è dichiarato complessivamente soddisfatto dell'esperienza.

Conclusioni. L'utilizzo dello smartwatch Samsung, grazie alla sua sensoristica e tecnologia, ha consentito il monitoraggio dei pazienti in maniera oggettiva e ripetibile, registrando e misurando quotidianamente parametri funzionali da collegare alla percezione soggettiva che il paziente ha della propria salute. A nostro giudizio, lo smartwatch si dimostra particolarmente efficace nel monitoraggio nel tempo delle patologie che coinvolgono l'apparato muscolo -scheletrico: in particolare nel caso della visco-supplementazione, il cui beneficio è apprezzabile nel medio-lungo termine. La registrazione automatica dei dati riduce sia la possibilità di errore legato alla compilazione dei questionari cartacei sia l'impegno richiesto al paziente. Inoltre, l'elevato grado di soddisfazione ci permette di sottolineare come l'utilizzo delle nuove tecnologie sia percepito positivamente e visto come strumento che permette un maggiore controllo e feedback sul proprio stato di malattia.

Bibliografia

Kataria S. Digital Health: a new dimension in rheumatology patient care Rheumatol Int. 2018.

Keywords: *Health app, Patologie muscolo-scheletriche, Telemedicina.*

LA PROTESIZZAZIONE PRECOCE NELL'ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE CON PROTESI DEDICATE CUSTOM MADE

P325

I. Pontikaki[1], M. Truzzi[2], C. Artusi[1], F. Campanaro[1], L.M. Argolini[1], S. De Martinis[2], M. Di Marco[2], R. Viganò[2]
[1]ASST-Pini-CTO, U.O.C. di Reumatologia, Centro di Reumatologia dell'Età Evolutiva, Milano; [2]ASST-Pini-CTO, U.O.C. di Chirurgia dell'Artrite Reumatoide, Milano

Scopo del lavoro. 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). Pazienti affetti da AIG trattati con terapia steroidea in età precoce presentano un particolare morfotipo caratterizzato da microsomia per cui si rende necessario l'utilizzo di impianti protesici custom-made personalizzati. Lo scopo dello studio è quello di descrivere l'esperienza monocentrica di un ambulatorio interdivisionale (reumatologico e ortopedico per la transizione in giovani pazienti affetti da AIG) e il follow-up di protesizzazione precoce con impianti dedicati custom-made.
Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente i dati di 445 pazienti affetti da AIG afferenti presso l'ambulatorio per la transizione del giovane adulto tra il 1999 e il 2017. Tra questi sono stati selezionati i pazienti sottoposti a intervento di protesizzazione di anca, ginocchio e/o caviglia ed è stato valutato il follow-up delle protesi dedicate custom-made a distanza minima di un anno e massima di 16 anni dall'impianto.
Risultati. In un totale di 161 protesi (86 PT d'anca, 64 PT di ginocchio, 11 PT di caviglia), sono state impiantate 22 protesi custom-made (20 PT d'anca e 2 PT di ginocchio).
Il follow-up ha mostrato una sopravvivenza media del 97% a 10 anni, con buoni risultati funzionali e soggettivi da parte dei pazienti. Nel 9% dei casi si sono verificate complicanze perioperatorie (2 casi di sepsi). La maggior parte dei pazienti inclusi nello studio era o era stata in terapia biologica prima della protesizzazione.
Conclusioni. Il giovane adulto affetto da AIG in esiti poliarticolari e microsomia costituisce una tipologia di paziente più impegnativo, non solo dal punto di vista della gestione terapeutica con farmaci immunosppressori (cDMARDs, bDMARDs), ma anche dal punto di vista chirurgico. Il trattamento con protesi dedicate custom-made presenta un rischio di complicanze perioparatorie modesto rispetto ad un'ottima percentuale di sopravvivenza e un buon recupero della funzionalità degli arti inferiori in pazienti con gravi limitazioni.

Keywords: *Artrite idiopatica giovanile, Protesi, Custom made.*

FIBROMIALGIA IN PAZIENTI AFFETTI DA AIG: CARATTERISTICHE DEL DOLORE, DISTURBI DELL'UMORE E PROGNOSI TRA L'ESORDIO NELL'ETÀ GIOVANILE O NELL'ETÀ ADULTA

P328

A. Musto, M.R. Gigante, E. Gremese
Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. La problematica del dolore cronico e della fibromialgia è rappresentata anche in età pediatrica e nei pazienti con Artriti Idiopatiche Giovanili (AIG). Scopo dello studio è stato analizzare le caratteristiche di malattia, la prognosi e la risposta alla terapia di pazienti con fibromialgia e AIG seguiti presso il nostro ambulatorio di transizione, valutando eventuali differenze fra fibromialgia giovanile (JFM) e fibromialgia dell'adulto (FM).
Materiali e metodi Per i pazienti con diagnosi di fibromialgia e AIG sono state valutate le caratteristiche del dolore, funzionalità fisica, disturbi dell'umore, terapia, attività di malattia e remissione, confrontando i pazienti con JFM e con FM. I pazienti sono stati sottoposti a questionari per valutare la disabilità funzionale come indice di severità della sindrome da dolore cronico (Functional Disability Inventory), l'entità di disturbi dell'umore e psicosomatici (Beck Anxiety and Beck Depression Inventory) e l'attività dell'artrite (DAS28, JADAS e HAQ) al primo e all'ultimo follow-up (media di osservazione: 31 mesi).
Risultati. Su 119 pazienti con AIG, 13 (10.9%) presentavano diagnosi di fibromialgia, di cui 6 con diagnosi di JFM posta presso la reumatologia pediatrica (età media alla diagnosi 14 anni), e 7 con diagnosi di FM posta dopo i 16 anni (età media 21.1). Tutti i pazienti erano in remissione (DAS28 e JADAS) per la patologia articolare alla diagnosi di fibromialgia, con disabilità funzionale residua bassa o assente (HAQ<0.5). L'intervallo intercorso tra l'esordio dell'artrite e la diagnosi di fibromialgia era simile nei due gruppi (9.5 e 9.1 anni). I pazienti con JFM presentavano un dolore più intenso ed esteso ed una peggiore funzionalità fisica, ma livelli di ansia e depressione inferiori rispetto ai pazienti con FM, e tutti continuavano a presentare i sintomi della sindrome da dolore cronico anche nel passaggio alla vita adulta, raggiungendo i criteri anche per la FM durante il follow-up. Due pazienti con JFM hanno raggiunto la remissione della sindrome da dolore cronico risultando drug-free all'ultimo follow-up rispetto ai pazienti con FM di cui un solo paziente è risultato in remissione senza terapia ed uno sotto terapia (miorilassanti). Le terapie convenzionali effettuate per la sindrome da dolore cronico erano SSRI, miorilassanti, pregabalin e agopuntura e mesoterapia. La risposta al trattamento convenzionale è stata bassa e migliore con terapie alternative come mesoterapia e agopuntura (eseguita da2pazienti con JFM con remissione ed uno con FM). Nei 31 mesi di follow-up non ci sono state riacutizzazioni dell'artrite in tutti i pazienti osservati.
Conclusioni. I pazienti con JFM hanno un'alta probabilità di continuare a presentare i sintomi della sindrome da dolore cronico anche nella vita adulta, sottolineando l'importanza di diagnosi ed intervento terapeutico precoci, registrando tuttavia una prognosi complessiva migliore rispetto alla FM. Le comorbidità psicologiche sembrano essere meno severe nei pazienti con JFM. Tuttavia questi dati necessitano di conferma con una casistica più ampia e studi prospettici.

Keywords: *Fibromialgia giovanile, Artriti idiopatiche giovanili, Decorso, Prognosi, Remissione.*

SVILUPPO DI MANIFESTAZIONI MUSCOLO-SCHELETRICHE IN PAZIENTI ONCOLOGICI TRATTATI CON INIBITORI DEGLI IMMUNO-CHECKPOINT: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA NELL'AMBITO DI UNA GESTIONE COMBINATA REUMATOLOGIA-ONCOLOGIA

P330

I. Leccese, F. Ceccarelli, A. Botticelli, A. Gelibter, G. Sirgiovanni, V.M. Napoli, F. Di Pietro, F. Conti, E. Cortesi, P. Marchetti, G. Valesini
Sapienza Università di Roma

L'utilizzo di anticorpi monoclonali diretti contro gli immuno-checkpoint, CTLA4 e PD1, ha evidenziato buoni risultati in termini di efficacia nel trattamento di neoplasie in stadio avanzato. Tuttavia, il loro impiego non è scevro da effetti collaterali che, alla luce del meccanismo d'azione dei farmaci, sono stati definiti Eventi Avversi immune-relati (irAEs). Gli irAEs di natura reumatologica non sono stati chiaramente definiti negli studi clinici randomizzati e controllati, ma il crescente numero di case series e case reports documentano la possibile insorgenza di manifestazioni muscoloscheletriche in corso di trattamento con inibitori degli immune-checkpoint. Scopo del presente studio longitudinale è stato quello di valutare l'insorgenza di tali manifestazioni in pazienti oncologici trattati con farmaci anti-PD1.

Nell'ambito di un ambulatorio congiunto reumatologia-oncologia sono stati valutati 59 pazienti (41M/18F, età media±DS all'inizio della terapia 64.8±9.9 anni, durata media di malattia±DS all'inizio della terapia 23.0±29.1 mesi) affetti da carcinoma polmonare non a piccole cellule (N=50, 84.7%), carcinoma renale (N=7, 11.9%) e melanoma (N=2, 3.4%) in stadio avanzato che iniziavano terapia con nivolumab. Durante il trattamento tutti i pazienti che riferivano l'insorgenza di manifestazioni muscolo-scheletriche venivano inviati all'attenzione del reumatologo per una valutazione diagnostica.

Sette pazienti sono stati inviati al reumatologo per l'insorgenza di artralgie. In un paziente (M,77 anni, carcinoma polmonare) veniva posta diagnosi di osteoartrite e prescritti FANS al bisogno. Sei pazienti presentavano un quadro di artrite, localizzata prevalentemente a livello delle piccole articolazioni delle mani. Il tempo medio±DS intercorrente fra l'inizio della terapia con nivolumab e lo sviluppo dell'artrite era pari a 20.0±26.8 settimane. Si registrava quindi un rischio assoluto di insorgenza di artrite pari a 0.1, mentre il tasso di incidenza era pari a 0.05.

In un caso (F, 62 anni, melanoma metastatico) era possibile formulare la diagnosi di artrite reumatoide sieropositiva (riscontro di positività per fattore reumatoide e anticorpi anti-proteine citrullinate) in accordo con i criteri ACR/EULAR 2010. La paziente necessitava di trattamento con glucocorticoidi (prednisone 10 mg/die a scalare) e MTX 10 mg/settimana. Quattro pazienti (2M/2F, età media ±DS 64.5±8.3 anni) sviluppavano un'artrite indifferenziata, per la quale si registrava una remissione persistente dopo terapia con glucocorticoidi (dosaggio medio ±DS 12.5±8.7 mg/die di prednisone). Infine, in un paziente (M, 68 anni, carcinoma polmonare) era possibile formulare la diagnosi di gotta (criteri EULAR 2015) e veniva impostata terapia con FANS con beneficio.

I risultati del nostro studio documentano l'insorgenza di manifestazioni muscoloscheletriche in corso di terapia con anticorpi anti-PD1 nel 10% dei pazienti esaminati. Tali risultati sono in accordo con i dati presenti in letteratura e confermano la necessità di una gestione combinata fra reumatologo e oncologo allo scopo di formulare precocemente la diagnosi della patologia reumatologica ed instaurare il trattamento più adatto.

Keywords: *Immuno-checkpoint, Nivolumab, Artrite.*

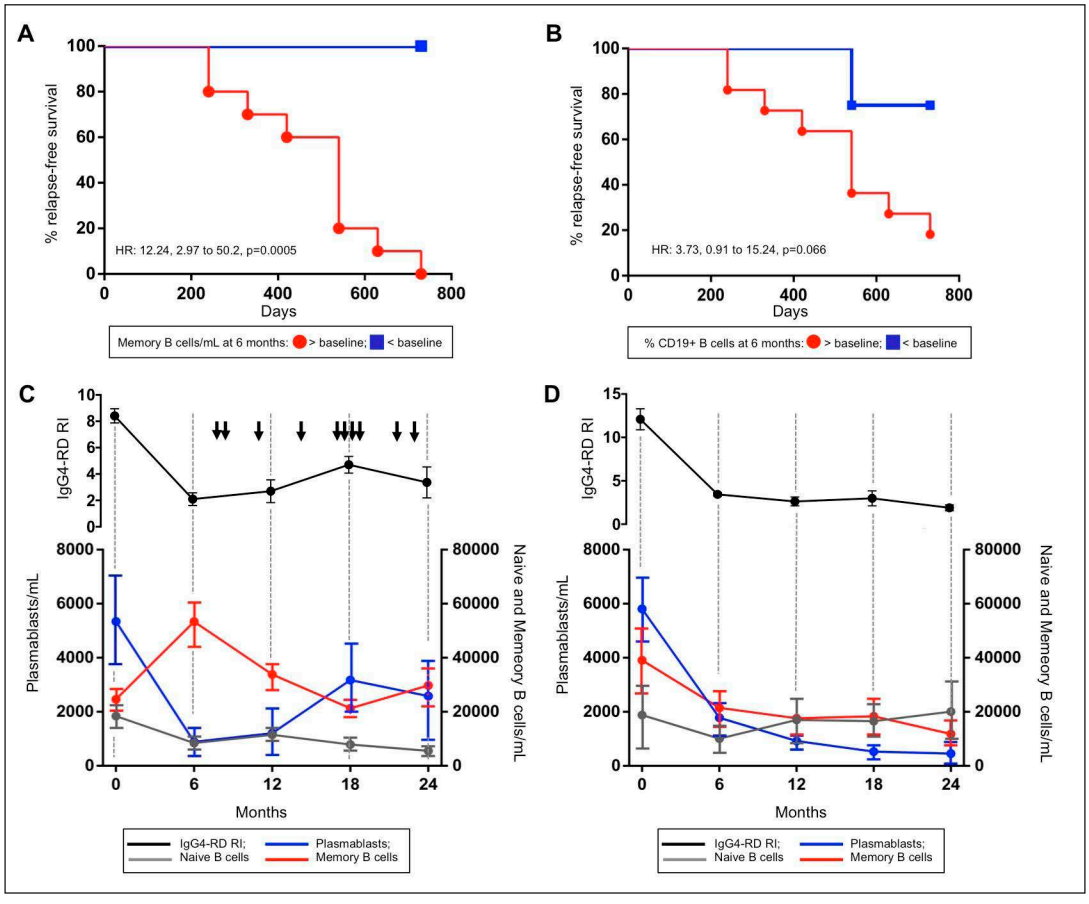
INCREASE OF CIRCULATING MEMORY B CELLS AFTER GLUCOCORTICOID-INDUCED REMISSION PREDICTS IGG4-RELATED DISEASE RELAPSE

P331

M. Lanzillotta[1], E. Della Torre[1], R. Milani[2], C. Campochiaro[1], S. Partelli[3], M. Falcone[3], L. Dagna[1]
[1]San Raffaele Scientific Institute; Unit of Rare Diseases, Milan; [2]San Raffaele Scientific Institute, Unit of Immunehematology, Milan; [3]San Raffaele Scientific Institute, Unit of Pancreatic Surgery, Milan

Scopo del lavoro. IgG4-Related Disease (IgG4-RD) promptly responds to glucocorticoids but relapses in a considerable fraction of patients. Reliable biomarkers of flare are currently lacking because the pathophysiology of IgG4-RD remains largely elusive. In the present work we aim to identify perturbations of B-cell subpopulations that might predict IgG4-RD relapse.
Materiali e Metodi. Thirty patients were treated with glucocorticoids according to international guidelines. Circulating CD19+ and CD20+ cells, naïve B cells, memory B cells, plasmablasts, and plasma cells were measured by flow cytometry at baseline and every six months for two years after the initiation of corticosteroid therapy.
Risultati. Patients with active untreated IgG4-RD showed significantly reduced CD19+ B cells, CD20+ B cells, and naïve B cells compared to healthy subjects ($p<0.05$), but significantly expanded plasmablasts and plasma cells ($p<0.01$). After six months of corticosteroid treatment all patients achieved clinical improvement. Naïve B cells, plasmablasts, and plasma cells significantly decreased compared to disease onset, while memory B cells significantly increased compared to baseline ($p<0.01$). Increase of memory B cells was, however, observed only in patients who relapsed within two years of follow-up (HR: 12.24, 2.99 to 50.2, p=0.0005). In these patients the relapse rate at 12 and 24 months was 30% and 100%, respectively. No abnormalities of other B-cell subpopulations at disease onset or after six months of glucocorticoid treatment were found to predict IgG4-RD relapse at two years.
Conclusioni. Increase of circulating memory B cells after six months of glucocorticoid treatment might predict IgG4-RD relapse.

Keywords: *Biomarker, Cellule B, Corticosteroidi.*



LA CITOCHINA ANTINFIAMMATORIA IL-37 È UN REGOLATORE ENDOGENO DI TRAINED IMMUNITY: POTENZIALE TERAPEUTICO NEL TRATTAMENTO DELLE MALATTIE INFIAMMATORIE

P332

G. Cavalli[1], M. Gresnicht[2], L. Joosten[2], C. Dinarello[3], L. Dagna[1], M. Netea[2]
[1]Vita-Salute San Raffaele University, Milan; [2]Radboud University Medical Center, Nijmegen, The Netherlands; [3]University of Colorado, Denver, USA

Scopo del lavoro. Trained immunity (TI) è un programma cellulare di attivazione pro-infiammatoria indotto in monociti e macrofagi dall'esposizione ad alcuni patogeni o componenti microbiche. Dal punto di vista meccanicistico, TI è caratterizzata da cambiamenti nel metabolismo energetico dei monociti/macrofagi, che sostengono la produzione potenziata di citochine pro-infiammatorie. TI si è evoluta come meccanismo di protezione da infezioni ripetute; tuttavia, l'attivazione aberrante di TI rappresenta un meccanismo patologico alla base di numerose malattie infiammatorie, e il potenziale target terapeutico di strategie di inibizione farmacologica.
IL-37 è un membro della famiglia di IL-1 con proprietà anti-infiammatorie e la capacità di modulare il metabolismo energetico cellulare. Facendo seguito a precedenti studi di sviluppo pre-clinico di IL-37 come terapia dell'artrite e della fatica indotta da infiammazione, ne abbiamo valutato il ruolo nella regolazione di TI.
Materiali e Metodi. Gli effetti di IL-37 ricombinante sono stati valutati in un modello murino di TI indotta dalla somministrazione di beta-glucano in vivo (sopravvivenza a un'inoculo letale di agenti infettivi, produzione di citochine infiammatorie, reclutamento di cellule infiammatorie nei siti di infezione). In seguito, gli effetti di IL-37 sono stati valutati ex vivo su monociti di derivazione splenica e midollare (produzione di citochine infiammatorie, analisi metabolomica dello stato di attivazione dei principali pathway del metabolismo energetico cellulare). Infine, abbiamo valutato con studi funzionali in vitro l'associazione tra polimorfismi del gene di IL-37 e l'induzione di TI in monociti di donatori sani.
Risultati. La somministrazione esogena di IL-37 è in grado di abrogare gli effetti pro-infiammatori della TI, riducendo significativamente la produzione di citochine pro-infiammatorie e riducendo la sopravvivenza degli animali sperimentali soggetti a un modello di infezione disseminata. Gli effetti inibitori di IL-37 sulla TI sono anche associati a un minore reclutamento di neutrofili nei siti di infiammazione. IL-37 e i programmi di TI hanno effetti differenziali e opposti sulla modulazione del metabolismo energetico cellulare dei monociti. Nell'uomo, polimorfismi nel gene di IL-37 sono associati a una ridotta attivazione dei programmi di TI e a una ridotta produzione di citochine infiammatorie da parte dei monociti di donatori sani.
Conclusioni. La citochina IL-37, endogena e anti-infiammatoria, è in grado di abrogare gli effetti pro-infiammatori della TI indotta dalla somministrazione di beta-glucano. Meccanicisticamente, gli effetti anti-infiammatori di IL-37 sono determinati da una ridotta produzione di citochine da parte dei monociti, sia in vivo che ex vivo. IL-37 e TI inducono effetti differenziali sul metabolismo energetico cellulare dei monociti. IL-37 emerge come un regolatore endogeno della TI, proprietà che si aggiunge al suo potenziale terapeutico nel trattamento delle malattie infiammatorie.

Keywords: *IL-37, Trained immunity, Treatment.*

MIOCARDITI AUTOIMMUNI VIRUS-NEGATIVE: RISCONTRI CLINICO-DIAGNOSTICI IN UNO STUDIO DI COORTE

P333

C. Candela[1], S. Sartorelli[1,2], C. Campochiaro[1,2], G. De Luca[2], L. Dagna[1,2]
[1]Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; [2]Unità Operativa di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare (UniRAR), IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Le miocarditi autoimmuni virus-negative (AVNM) sono un'entità rara sia come patologia d'organo a sé stante sia nell'ambito di patologie autoimmuni sistemiche.
L'eterogeneità delle manifestazioni cliniche può renderne difficoltosa la diagnosi. È quindi fondamentale conoscere tale entità per porne il sospetto e procedere col corretto iter diagnostico, che trova completamento nella biopsia endomiocardica (BEM).
Raggiungere una diagnosi di certezza sulla base di criteri istologici, immunologici e immunoistochimici consente di impostare una terapia immunosopressiva adeguata, con impatto prognosticamente favorevole.
Scopo del lavoro. Descrivere le caratteristiche cliniche, immunologiche e strumentali di una coorte monocentrica di pazienti con AVNM alla diagnosi.
Materiali e Metodi. Da gennaio 2015 a dicembre 2017 42 pazienti (età media 45.57±14.9; M:F=1:1) con diagnosi di AVNM sono stati riferiti presso il nostro ambulatorio di Reumatologia per l'introduzione della terapia immunosoppressiva.
La valutazione basale comprende anamnesi, esami ematici e immunologici, esami strumentali (ECG standard, ecocardiogramma, Holter-ECG, risonanza magnetica cardiaca [CMR]) e BEM.
Risultati. In 4 pazienti su 42(9.5%) l'AVNM è stata diagnosticata nell'ambito di una malattia autoimmune sistemica (2 MCTD, 1 EGPA, 1 sindrome da antisintetasi).
Eterogeneo si conferma il quadro di presentazione: sintomo d'esordio più frequente è il dolore toracico (40.5%), seguito da palpitazioni e dispnea (26.2%); il 9.5% dei pazienti lamenta sintomi sistemici, mentre il 4.8% è asintomatico.
Alterazioni aritmiche si registrano nel 47.6% dei pazienti, con 3 casi d'arresto cardiaco (7.1%). L'impianto di devices cardiaci si è reso necessario nel 38%. ECG ed ecocardiogramma basali risultano anomali in circa metà dei pazienti (rispettivamente, 52.4% e 48.8%), così come l'Holter-ECG (51.2%).
Un modesto supporto al sospetto clinico si conferma dal punto di vista laboratoristico: i livelli sierici di troponina-T e NT-proBNP sono alterati in circa metà dei pazienti (rispettivamente, nel 50% e 40.6%), mentre gli indici infiammatori risultano nei limiti di norma nella maggioranza (VES nel 77%, PCR nel 94%).
Dal punto di vista autoanticorpale, in circa metà dei pazienti è riscontrata la presenza di ANA (42.8%) e anticorpi anti-cuore (50%), in una quota minore di ANCA (13.3%).
La CMR permette una diagnosi radiologica solo nel 49% dei pazienti (almeno 2 criteri di Lake Louise), sebbene il 92.5% presenti almeno un criterio. Il reperto più frequente è il LGE (90%), mentre si rileva edema solo in circa metà dei casi (52.5%). Dal punto di vista morfologico, la funzionalità ventricolare sinistra risulta ridotta (FE<55%) nella metà dei pazienti e il versamento pericardico concomita nel 22.5%.
Eseguita la BEM, il quadro è risultato diagnostico per miocardite attiva nel 59% dei casi, cronica nel 46%, presentante entrambi gli aspetti nel 18%.
Conclusioni. La AVNM è un'entità rara, eterogenea, dal complesso e multispecialistico inquadramento, che talora conduce ad errata o mancata diagnosi. Il sospetto di AVNM impone una diagnosi di certezza per attuare un intervento terapeutico immunosoppressivo che è noto modificare positivamente la prognosi.

Keywords: *Miocarditi, Cardiomiopatia, Connettiviti.*

ASSESSMENT ULTRASONOGRAFICO DELLA SINOVITE IN PAZIENTI CON ARTROPATIE INFIAMMATORIE E CORRELAZIONI CON GLI INDICI CLINICI, STRUMENTALI E LABORATORISTICI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA

P334

I. Azzolin[1], L. Idolazzi[2], A. Fassio[2], A. Giollo[2], C. Caimmi[2], P. Dapavo[3], G. Massazza[1], A. Iagnocco[1]
[1]MFRU Città della Salute e della Scienza Università degli Studi di Torino; [2]Dipartimento Medicina Università degli Studi di Verona; [3]Clinica Dermatologica Città della Salute e della Scienza Università degli Studi di Torino

Scopo del lavoro. In pazienti con AR e AP, confrontare prevalenza e severità della sinovite tramite esame clinico ed ecografico in 6 articolazioni target di patologia ed analizzare correlazioni tra parametri ultrasonografici ed indici clinici-laboratoristici di attività di malattia.
Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con AR e AP (oligo e poliarticolare) in fase attiva, con diagnosi (criteri ACR/EULAR 2010 e CASPAR) da almeno 6 mesi. La valutazione clinica prevedeva: conta articolazioni dolenti e tumefatte, number rating scale (NRS) del paziente su attività di malattia e dolore, NRS del medico su attività di malattia, PCR, SDAI e DAPSA. Utilizzando uno score validato per l'assessment dell'impegno flogistico del paziente, sono state studiate ecograficamente 6 articolazioni target di patologia (6 joint score): II metacarpofalangea, polso, ginocchio bilateralmente. In tutte le articolazioni sono state registrate le alterazioni riferite a flogosi articolare: versamento articolare (JE), ipertrofia sinoviale, (SH), ipervascolarizzazione sinoviale lo-

Tabella I - Confronto tra i gruppi AR e AP oligoarticolare per gli scores del XXX.

	6JS SCORES		
	PSA (8 pazienti)	AR (20 pazienti)	Differenza tra gruppi (P)
US Effusion	3.13 ± 2.41	3.60 ± 3.21	0.69
US Hypertrophy	2.38 ± 2.20	5.00 ± 3.16	0.02
US Doppler	1.50 ± 1.41	3.70 ± 3.74	0.02
US MCP2	2.38 ± 2.44	5.40 ± 4.87	0.03
US Wrist	2.75 ± 1.90	6.00 ± 4.97	0.04
US Knee	1.88 ± 2.58	1.60 ± 2.28	0.86

Tabella II - Correlazione fra gli score del 6JS e gli indici clinimetrici e laborotoristici.

	Global US score Effusion	Global US Synovial Hypertrophy	Global US Score Doppler	Global US Score MCP2	US Wrist	US Knee	R^2
	Gruppo con Artrite Reumatoide						
SDAI	,009	,070	,005	,041	,009	,137	0.455
PCR	,113	,006	,001	,001	,003	,097	0.612
NRS PGA	,063	,421	,305	,495	,195	,050	0.428
	Gruppo con Artrite Psoriasica (pool unico)						
DAPSA	,000	,000	,000	,000	,007	,002	0.767
PCR	,154	,246	,151	,229	,196	,186	0.123
NRS PGA	,002	,000	,002	,000	,055	,003	0.689
	Gruppo con Artrite Psoriasica (poliarticolare)						
DAPSA	,000	,002	,003	,000	,020	,028	0.796
PCR	,262	,420	,287	,406	,303	,283	0.289
NRS PGA	,006	,002	,018	,001	,113	,019	0.748
	Gruppo con Artrite Psoriasica (oligoarticolare)						
DAPSA	,400	,060	,274	,264	,116	,067	0.671
PCR	,315	,201	,018	,103	,481	,165	0.823
NRS PGA	,387	,102	,440	,291	,061	,071	0.675

cale al power Doppler (PD), utilizzando le definizioni OMERACT di patologia ed applicando uno score semiquantitativo validato (0-3). Dalla somma dei singoli score è stato calcolato uno score per singola articolazione bilateralmente ed uno score per singola tipologia di lesione.
Risultati. Sono stati inclusi 42 pazienti: 22 AP e 20 AR. Nella valutazione clinica è emersa una differenza statisticamente significativa, tra AP oligoarticolare e AR relativa all'impegno articolare a livello di II MCF e polso ($p<0.03$). Nella valutazione ecografica sono emerse differenze significative, fra AP oligoarticolare e AR per gli score ecografici globali di SH ($p<0.02$), PD ($p<0.02$), e per l'impegno articolare di II MCF ($p<0.03$) e polso ($p<0.04$) (Tab. I). Nelle correlazioni fra gli indici clinimetrici e ultrasonografici (Tab. II), nell'AP erano significative le correlazioni fra: DAPSA e score ecografici globali di JE ($p<0.00$), SH ($p<0.00$), PD ($p<0.00$); DAPSA e score articolari di II MCF ($p<0.00$), polso ($p<0.007$) e ginocchio ($p<0.002$); NRS dolore e score ecografici di JE ($p<0.02$), SH ($p<0.00$), PD ($p<0.02$); NRS dolore e score articolari di II MCF ($p<0.00$) e ginocchio ($p<0.03$). Nell'AR sono state rilevate correlazioni significative fra: SDAI e score ecografici di JE ($p<0.009$) e PD ($p<0.005$); SDAI e score articolari del polso ($p<0.009$); PCR e score ecografici di SH ($p<0.006$), di PD ($p<0.001$); PCR e score articolari di II MCF ($p<0.001$) e polso ($p<0.003$).
Conclusioni. L'analisi ecografica di articolazioni target di patologia consente la differenziazione dell'impegno infiammatorio articolare nell'AR e nell'AP, dimostrando correlazioni significative con gli indici clinimetrici, laboratoristici di attività di malattia. La valutazione di un numero limitato di articolazioni è quindi uno strumento complementare alla clinica, ben integrabile nell'assessment globale del paziente artritico.

Keywords: *Ecografia, Score, Diagnosi differenziale.*

RUOLO DEGLI ANTICORPI ANTI-DFS70/LEDGF NELLA PRATICA CLINICA P335

G. Tramontano[1], T. Carbone[1], M. Gilio[1], A.A. Padula[1], V. Pafundi[2], S. D'Angelo[1]
[1]Dipartimento di Reumatologia della Lucania dell'Ospedale San Carlo, Potenza; [2]Laboratorio di Immunopatologia dell'Ospedale San Carlo, Potenza

Scopo. La ricerca di anticorpi anti-nucleo (ANA) su HEp-2 rappresenta un'indagine di routine nella diagnosi delle malattie autoimmuni sistemiche. Il pattern Dense Fine Speckled 70 (DFS70) è stato descritto in soggetti ANA positivi in assenza di manifestazioni cliniche suggestive di CTD. Resta oggetto di discussione il loro possibile ruolo nella pratica clinica. Il nostro studio ha lo scopo di descrivere le caratteristiche cliniche di una popolazione di soggetti anti-DFS70 positivi e di correlare tale positività con l'eventuale coesistenza di CTD.
Materiali e Metodi. A partire dall'aprile 2017 sono stati selezionati in modo consecutivo tutti i sieri ANA positivi alla immunofluorescenza (IF) (n=3157) pervenuti al laboratorio di Immunopatologia del nostro istituto e provenienti sia da degenti interni alla struttura che da soggetti afferenti all'ambulatorio prelievi per esterni. Ciascun soggetto è stato sottoposto a visita reumatologica al fine di accertare la eventuale presenza di malattie autoimmuni sistemiche e di patologie descritte in associazione agli anti-DFS70. Per ogni paziente arruolato, è stata testata l'eventuale copresenza di ulteriori autoanticorpi circolanti. In particolare sono stati dosati gli anticorpi anti-antigeni nucleari estraibili (ENA), anti-tireoperossidasi (TPO), anti-tireoglobulina (TGA), anti-transglutaminasi (tTg)-IgA, anti-dsDNA, anti-mitocondrio (AMA), anti-muscolo liscio (ASMA), anti-fegato/rene/microsoma tipo 1 (LKM), anticellule parietali (PCA), anti-mieloperossidasi (MPO), anti proteinasi 3 (PR3), anti-Saccharomyces cerevisiae IgG/IgA (ASCAs), anti-cardiolipina/ß2-GPI e ß2-GPI IgG (aCL).
Risultati. Dei 3157 sieri ANA positivi esaminati, 55 (4.6%) hanno mostrato un alto titolo con pattern anti-DSF70. Di questi 55 soggetti, 43 (36 donne e 6 uomini, età media 45.3 anni) hanno accettato di partecipare allo studio. Gli anticorpi anti-DFS70 sono risultati sempre esclusivi rispetto agli altri ENA, ad eccezione di un solo caso, una donna con storia non suggestiva di CTD, nella quale è stata rilevata la concomitante positività degli anticorpi anti-Mi-2. Fra i soggetti arruolati 1 aveva diagnosi di morfea, 1 di connettivite indifferenziata, 3 di artrite reumatoide, 4 di spondiloartrite, 1 di eritema nodoso, 2 di psoriasi, 1 di alopecia, 1 di eczema, 6 di celiachia e 9 di tiroidite autoimmune. Il dato concorda con il riscontro laboratoristico di anticorpi anti-TPO, anti-TG e tTg-IgA più frequenti rispetto agli altri anticorpi testati. Nessuno dei 6 soggetti di sesso maschile aveva positività per altri auto-anticorpi.
Conclusioni. L'ANA positività con pattern anti-DFS70, sebbene si presenti ad alto titolo, è raramente associata a CTD; per tale motivo essa potrebbe rappresentare un valido strumento per formulare una prognosi favorevole riguardo a tali patologie. Il solo dato di laboratorio non deve però rappresentare un sostituto dell'esame clinico che resta imprescindibile nel percorso diagnostico. Il nostro dato dovrebbe essere confermato con studi prospettici per valutare l'incidenza di CTD in soggetti sani che mostrano la sola positività per anti-DSF70.

Keywords: *DFS70, ANA, Autoimmunità.*

INDICE AUTORI

A

Abbracciavento L., 188
Abdel Jaber M., 379
Acaia B., 563
Acquilanti B., 553
Adami G., 62, 340, 657
Addimanda O., 344
Addison J., 424
Adinolfi A., 435
Adinolfi L.E., 343, 407, 450, 489, 491, 530, 640
Afeltra A., 83, 107, 308, 325, 401, 475, 501, 548, 567, 574, 588
Agabiti Rosei C., 437
Agape E., 360, 410, 411
Aggarwal I., 46
Agosti M., 374
Aiello P., 591
Airò P., 437, 480, 487, 586, 587
Akbar M., 111
Albanese A., 654
Alessandri A., 97
Alessandri C., 14, 18, 47, 49, 55, 76, 82, 109, 200, 319, 388, 396, 504, 511, 544, 561, 562, 566, 569, 589
Alessandri E., 453, 465, 469, 477, 498, 499
Alfieri V., 80
Alfranca A., 192
Ali A., 448
Alivernini S., 20, 23, 91, 372, 408, 409, 532, 534, 553
Allanore Y., 487, 496
Alsalem S., 74
Alsheyyab J., 465, 468
Altobelli A., 319, 331
Alunno A., 29, 155, 202, 233, 455, 456, 652
Amanzi L., 502
Amati A., 204
Amato G., 503
Ambrifi F., 369
Ambrosca C., 416
Andreoli L., 85, 104, 180, 233, 294, 300, 540, 542, 557, 558, 575, 587
Andrews J., 607
Anelli M.G., 61, 95, 210, 212, 381, 438
Angelelli C., 127, 504, 513
Angeletti S., 107, 588
Angelici S., 358
Angelotti F., 615, 620, 621
Angioni M.M., 90, 375, 560, 564
Antivalle M., 374
Antolini L., 558
Antonelli S., 271
Argiento P., 471
Argolini L.M., 571, 572, 665
Ariani A., 80, 106, 529
Arienzo F., 198, 533
Arioli G., 237
Armentaro G., 557
Arnaud L., 290
Arrigoni E., 80, 192
Arthanari S., 426, 428
Artignan A., 215
Arts P., 67
Artusi C., 570, 665
Asperti C., 575
Assolari A., 218
Astorri D., 403, 432, 433
Athanassiou A., 317
Atteritano M., 503
Atzeni F., 194, 326, 356, 359, 374, 393, 417, 431
Azzolin I., 320, 671
Azzolina D., 403, 432, 433

B

Bacchini E., 80
Baccini M., 500
Bachiller-Corral J., 192
Baggio C., 42
Bagur A., 457
Baldini C., 190, 191, 202, 537, 538, 619
Baldini M., 591
Baldissera E., 67, 382, 591, 601, 616, 617, 631
Balduzzi S., 327
Balestrieri A., 560
Balsa A., 426
Bandinelli F., 377
Barausse G., 379
Barbati C., 18, 47, 561, 569
Barcellini W., 16
Barini A., 485
Barnaba V., 49, 97
Barone F., 198
Barone M., 438
Barsotti S., 189, 192, 470, 486, 502
Bartocci M., 387, 593
Bartoli F., 500
Bartoloni Bocci E., 29, 51, 155, 192, 202, 455, 456, 537, 652
Bascherini V., 344, 568
Basta F., 83, 501, 567, 574
Bastianini G., 191
Batani V., 501, 567
Battaglia E., 316
Batticciotto A., 92, 194, 234, 320, 374
Battisti E., 654
Bazzani C., 104, 300, 323, 383, 430
Beattie S., 391
Becciolini A., 236, 342, 356, 360, 410, 411
Beci G., 655
Beggio M., 285
Behrens F., 352
Bellando Randone S., 192, 298, 487, 490, 500
Belliato M., 192
Bellis E., 234, 425, 435, 522, 635

Bellisai F., 44, 346, 347, 492
Bellocchi C., 460
Belloli L., 78, 413, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Benaglio F., 229, 264
Benenati A., 503
Benichou O., 351
Benigno C., 130, 558
Bentivegna M., 661
Bentivenga C., 648
Benucci M., 377
Benvenuti F., 13, 85
Berardi S., 458
Berardicurti O., 401
Berardini L., 79, 483
Beretta L., 460
Bergmans P., 317, 337
Bergossi F., 349, 373, 415
Berrettini S., 621
Berti A., 223, 226, 246, 253
Bertoldo E., 146, 423, 494, 651, 657
Bertolini G., 526
Bertorelli G., 80
Betelli M., 117
Betti P., 517
Betti S., 428
Bettinardi A., 480
Bettio S., 339, 371, 618
Bettoni D., 430
Biagioni B., 192
Bianchi G., 237, 354, 383, 444
Bianchi L., 335
Biancone L., 646
Biasi D., 423, 632
Biasin M., 194
Biasiotto G., 545
Bibbò S., 636
Biggioggero M., 92, 342, 360, 410, 411
Biglia A., 635, 643
Bilia S., 502
Binda V., 571, 572
Bindoli S., 627, 629
Bini P., 192
Birra D., 91, 209, 242, 341, 372, 427, 532, 534, 603
Birt J., 351
Bisogno T., 588
Bistoni O., 29, 202
Bitossi A., 321, 426, 596, 598, 599, 623
Bixio R., 632
Bizzaro N., 278
Bizzoca R., 58, 100, 125, 438
Blagojevic J., 500
Blanco R.A, 353, 428
Bobbio Pallavicini F., 272, 425
Boccassini L., 194
Bocchino M., 471
Bodini F.C., 80
Body J., 457
Boffini N., 382, 383, 616
Bogliolo L., 62, 635
Bollati V., 384, 467
Bombardieri M., 30, 198
Bombardieri S., 537, 538
Bonadei I., 586
Bond M., 226, 239, 241, 246, 345, 524, 555, 649
Bondanini F., 471
Bondarev I., 337
Bonella F., 192
Bongiovanni S., 194
Bonifacio A.F., 155, 455, 456, 652
Bonifati C., 316
Borghi C., 648
Borghi M.O., 16, 563, 570
Borgia A., 471
Borgiani P., 200
Borrelli M., 583
Borrelli R., 412
Bortolotti R., 246, 379
Bortoluzzi A., 44, 51, 85, 106, 583
Boscaini G., 196
Bosello S.L., 79, 242, 408, 409, 478, 483, 484, 485, 510, 603
Botsios C., 403, 432, 433
Bottaro L., 444
Botticella G., 453
Botticelli A., 667
Bottiglieri P., 344, 568
Bozzalla Cassione E., 229
Bozzalla E., 643
Bozzao F., 339, 371, 618
Bozzolo E., 51, 85, 613, 616
Bracco C., 628
Bradley A.J., 352
Brandi M.L., 237, 449
Brandy-Garcia A.M., 192
Bravi E., 80
Breda L., 512
Breda S., 117, 385, 602
Brignone C., 628
Brizzolara R., 446, 464, 466, 498, 499
Broggini R., 507, 508, 509, 514
Brucato A., 117, 218
Bruni C., 424, 490, 496, 500
Bruno D., 209341, 372, 409
Bruno G., 533
Bruno R., 444
Bruschi E., 385, 454, 495, 602
Bucci R., 207356, 359
Buch M.H., 607
Bugatti S., 92, 139, 229, 264
Bui L., 91
Bulfoni A., 563
Bulfoni M., 197
Burastero S., 493
Burmester G., 397
Buscetta Cabezas Rodriguez G., 440, 636, 656

C

Cacciapaglia F., 58, 61, 68, 95, 125, 179, 210, 266, 381, 438, 463, 531, 592
Cafarelli F., 61, 188
Cafaro G., 29, 111, 155, 455, 456, 652
Caffarelli C., 151, 237
Cagnotto G., 192, 435
Caimmi C., 80, 340, 342, 361, 423, 487, 494, 671
Calabresi E., 190, 538
Caletti S., 437
Calligaro A., 53
Calvacchi S., 214
Calza S., 557, 558
Caminiti M., 659
Caminiti R., 659
Cammalleri M., 664
Cammelli D., 192, 615
Campagnoli V., 447, 610, 651
Campanaro F., 665
Campanella V., 78, 413, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Campochiaro C., 382, 493, 601, 613, 616, 617, 622, 631, 644, 668, 670
Campolieti G., 507, 508, 509, 514
Campos J., 198
Candela C., 670
Canestrari G.B., 79, 209, 478, 483, 484, 485
Canevelli M., 533
Cangemi I., 135, 231, 386, 387, 414, 593
Canino C., 635
Canofari C., 369
Cantarini L., 65, 67, 68, 70, 72, 95, 210, 321, 346, 347, 348, 594, 596, 598, 599, 623, 624, 625, 626
Cantatore F.P., 62, 401, 451, 458
Canti V., 51, 591
Canzoni M., 234
Capacci A., 532, 534
Capecchi R., 615, 620
Capocotta D., 422, 518
Caporali R., 192, 224, 226, 229, 246, 258, 264, 356, 359, 394, 635, 643
Capozzoli M., 72, 596, 598
Cappa V., 558
Cappelli A., 374
Capri S., 394
Caprioli M., 576
Caramaschi P., 423, 494
Carbone T., 88, 113, 368, 439, 673
Cardillo T., 389, 391
Cardillo Y., 664
Cardinaletti P., 85
Cariddi A., 226, 382, 616
Carletto A., 342, 361, 423, 632
Carli L., 9, 318, 549, 550
Carlino G., 207, 356, 359
Carlotti A., 586
Carotti M., 270, 400, 419, 421, 442, 634
Carrara G., 44, 51, 59, 106, 234, 435
Carretta R., 339
Carru C., 440
Carubbi F., 202, 233, 537
Casabella A., 453
Casado E., 457
Casillas M., 395
Caso F., 107, 130, 344, 568
Cassone G., 219
Castagna F., 440, 636, 656
Castaneda S., 192
Castelli C.C., 454
Castelnovo L., 85, 367, 536
Casu C., 78, 413, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Cattalini M., 65, 516
Cattaneo M., 16
Cauli A., 30, 90, 135, 231, 375, 387, 414, 547, 560, 564, 593
Cavagna L., 162, 192, 202, 272, 522, 635, 643
Cavagnaro P., 444
Cavallaro E., 239, 241, 345, 523, 524, 615, 649
Cavalli G., 67, 382, 617, 622, 631, 644, 669
Cavalli L., 237, 449
Cavatorta F., 379
Cavazza A., 252
Cavazzana I., 180, 192, 283, 487, 545, 586
Ceccarelli F., 14, 18, 47, 49, 76, 82, 85, 97, 106, 109, 200, 260, 319, 388, 396, 511, 544, 561, 562, 565, 566, 569, 589, 667
Ceccarelli L., 318
Cecchettini A., 538
Cecco S., 618
Celia A.I., 18
Celletti E., 93, 214, 366, 512
Centurioni R., 358
Cerbelli B., 198
Ceribelli A., 85, 576
Cerinic M.M., 237
Cerri S., 219, 221, 249
Cerroni L., 618
Ceruti S., 583
Cesareo M., 369
Cesselli D., 197
Chakr R., 80
Chakravarty E., 175, 577
Cheleschi S., 492
Chen Ho J., 352
Chen L., 389, 391
Chessa E., 547, 564
Chetta A., 80
Chiapparoli I., 192, 272, 425
Chighizola C.B., 277, 563
Chimenti M.S., 313, 316, 335, 364, 369, 510
Chistolini A., 566
Cianci F., 603, 609
Ciancio G., 349, 373, 415
Cianferotti L., 237, 449

Ciani A., 471
Ciardiello A., 534
Ciccacci C., 200
Ciccia F., 20, 28
Ciccozzi M., 107, 588
Cifrian J., 192
Cimaz R., 65, 185
Cimmino M.A., 106, 446
Cioffi E., 189
Cipolletta E., 634, 642
Cipolletta S., 627
Cipollone F., 93, 214, 366, 512
Cipriani P., 401
Cipriano E., 76, 82, 109, 562, 566, 569, 589
Cirillo M., 326, 417
Citriniti G., 196
Clowse M., 215
Cocchiara E., 196
Codullo V., 122
Cohen H., 585
Coladonato L., 44, 51, 179, 188
Colafrancesco S., 14, 65, 67, 198, 533
Colapietro N., 371
Colasanti T., 18, 55, 76, 109, 504, 561, 569, 589
Colia R., 451, 458
Colla L., 646
Colombini A., 664
Colombo B., 477
Colombo E., 440, 636, 656
Columbano G., 386
Combe B., 426
Comerio C., 563
Cometi L., 500
Conaghan P., 397
Concas M., 387
Congia M., 30, 90, 135, 375, 547, 560
Conigliaro P., 51, 313, 364, 369, 510
Constantin A., 352
Conti F., 14, 18, 44, 47, 49, 51, 55, 76, 82, 85, 97, 109, 200, 226, 260, 319, 388, 396, 511, 542, 544, 561, 562, 565, 566, 569, 589, 667
Contini P., 464, 498, 499
Conversano F., 237
Coppola P., 648
Corallo C., 466, 492
Corbella P., 645
Cordisco E., 330
Cornec D., 223
Corrado A., 401, 451, 458
Corrao G., 59
Cortesi E., 667
Coschignano M.A., 437
Cossu B., 444
Costa F., 318
Costa L., 107, 130, 344, 568
Costanti S., 552
Cozzi F., 462, 472
Craven A., 224
Crepaldi G., 362, 363, 641
Crespi M., 405, 406
Crisafulli F., 192, 324, 516, 540, 558
Cristo M., 387
Crotti C., 236, 359, 360, 410, 411
Cuadrado M., 46
Cumbo E., 374
Cumetti D., 218
Cuomo G., 343, 407, 450, 482, 489, 491, 530, 581, 640
Currado D., 107
Cusano F., 316
Cutolo M., 300, 446, 453, 464, 465, 466, 468, 469, 473, 477, 492, 498, 499, 528, 576
Cutroneo P.M., 431

D

D'Abbicco D., 188, 204
D'Abrosca V., 337, 581
D'Agnano S., 628
D'Agostino C., 463
D'Alberti V., 591
D'Alto M., 471
D'Alvia L., 476
D'Angelo S., 88, 102, 113, 354, 368, 439, 673
D'Ascanio A., 470, 486, 502
D'Avola G.M., 661
D'Errico T., 416
D'Onofrio F., 207, 356, 359
Dagfinrud H., 333
Dagna L., 67, 226, 382, 383, 493, 601, 613, 616, 617, 622, 631, 644, 668, 669, 670
Dal Forno I., 361, 423
Dall'Ara F., 557
Dallagiacoma G., 361
Damian L., 192
Damiani A., 377
Danzo F., 343, 407, 450, 482, 489, 491, 530
Dapavo P., 671
De Angelis R., 85
De Benedetti F., 183
De Candia G., 474
De Ciuceis C., 437
De Gennaro F., 80
De Giorgio C., 349
De Langhe E., 192
De Leonardis F., 428
De Lorenzis E., 79, 209, 341, 372, 478, 483, 484, 485
De Luca G., 382, 493, 616, 622, 631, 644, 670
De Lucia O., 234, 320, 384, 467
De Marchi G., 345, 542, 555
De Martinis S., 665
De Matteis G.M., 471
De Musis C., 647
De Pasquale L., 221
De Paulis A., 85

De Peyrecave N., 215
De Sandre P., 506
De Santis G., 196
De Santis M., 80, 576
De Sarro G., 659
De Simoni M.G., 570
De Socio A., 330, 331, 332
De Stefani E., 373, 415
De Stefano L., 264, 327
De Tommasi E., 463
De Vita S., 65, 85, 94, 154, 192, 197, 202, 226, 239, 241, 246320, 345, 354, 402, 523, 524, 525, 537, 542, 555, 600, 615, 638, 649, 657
De Vlam K., 317, 337
Dei G., 192, 535
Del Medico P., 358
Del Papa N., 84, 658, 662
Del Prete Z., 476
Del Puente A., 62, 130, 344, 568
Del Ross T., 53
Delbrück C., 192
Della Casa G., 219
Della Rocca C., 109
Della Rossa A., 470, 486, 502, 606, 619
Della Torre E., 74, 613, 668
Della Valle L., 93, 214, 366, 512
Delle Monache F., 330
Delle Sedie A., 316, 318, 486
Delvin P., 246
Dessì M., 231, 386, 414
Di Battista J., 634, 642
Di Battista M., 606
Di Carlo M., 95, 210, 400, 421, 634, 655
Di Cicco M., 78, 413, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Di Domenico C., 364
Di Donato E., 419, 421
Di Franco M., 177, 388, 396
Di Gennaro G., 535
Di Loreto C., 197
Di Maio V., 109
Di Marco M., 665
Di Mario C., 209, 484, 485, 532, 552, 553, 554
Di Matteo A., 106, 642
Di Paola M., 237, 449
Di Penta M., 93, 214, 366, 512
Di Pietro F., 667
Di Scala G., 72, 70, 210, 348
Di Taranto R., 130
Di Tommaso N., 127
Dias Rodrigues G., 460
Dickson C., 389
Diena D., 646
Dinarello C., 669
Dinoia L., 100
Distle J., 192
Distler O., 496
Ditto M.C., 92, 374, 412, 445, 476, 614, 646
Doglioni C., 493
Dolcini G., 567
Dolcino M., 84
Donati V., 191
Done J., 403, 432, 433
Dore M.P., 636
Doria A., 13, 44, 51, 85, 202, 285, 403, 432, 433, 462, 472, 542, 543
Doriguzzi Breatta E., 197
Dörner T., 543
Dougados M., 426, 428
Drabenti M., 618
Draghessi G., 369
Drott U., 192
Dudler J., 426, 428
Durand F., 426
Durez P., 428

E

Ecoffet C., 175, 215, 577
Efthymiou M., 585
El Aoufy K., 490
Elefante E., 9, 190, 191, 538, 549, 550, 619
Emery P., 391, 395, 397, 426
Emmi G., 65, 70, 72, 192, 210, 226, 321, 348, 596, 598, 599, 623, 626
Epis O.M., 78, 413, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Erre G.L., 231, 386, 440, 636, 656
Errichetti E., 320
Escoli R., 572, 571
Esposito C., 88, 368, 439

F

Fabiani C., 65, 68, 70, 72, 210, 321, 348, 594, 596, 598, 599, 623, 624, 625, 626
Fabro C., 197, 523
Faggioli P., 367, 452, 536
Fahrleitner-Pammer A., 457
Fainardi E., 583
Falappone P.C., 207
Falaschi F., 189
Falcinelli E., 29
Falcone M., 668
Falò G., 93
Fanizzi R., 438
Fara G.M., 576
Farah S., 400, 419, 421, 442
Farina A., 358
Farina I., 234, 373
Fasano S., 401, 471, 548
Fasciolo D., 453
Fassio A., 92, 340, 657, 671
Favalli E.G., 92, 342, 354, 356, 359, 360, 361, 410, 411

Favaro M., 53, 462, 472
Favero C., 384
Favero M., 335, 403, 432, 433
Fazzi E., 575
Fazzi M., 540
Fedele A.L., 91, 231, 386, 408, 409, 427, 604
Federico F., 91
Feist E., 192
Felicetti M., 36, 226, 246, 285, 335, 472
Femia E.A., 16
Fenini M.G., 480
Fenoglio L., 628
Fenoglio R., 46
Fenu M.A., 440, 636, 656
Ferizi R., 586
Fernandes M., 323
Ferraccioli G., 23, 91, 231, 372, 386, 408, 409, 427, 484, 485, 552, 553, 554, 579, 580
Ferrara R., 343, 407, 450, 489, 491, 518, 530, 640
Ferrari G., 473, 528
Ferraro G., 503
Ferrazzi E., 563
Ferrè F., 480
Ferro F., 189, 190, 191, 538, 619
Figliomeni A., 606
Filippi E., 351, 352, 353, 457, 654
Filippini D.A. , 78, 413, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Filippini M., 92, 104, 324, 405, 406
Filippou G., 234
Filippucci E., 642
Filosto M., 545
Finucci A., 18, 569
Fioravanti A., 492
Fiorenza A., 326, 417
Fiori G., 500
Fischer-Betz R., 175, 577
Fischetti C., 202
Fischetti F., 339, 371, 618
Floris A., 90, 135, 231, 375, 386, 387, 414, 547, 564
Foglia F., 130
Fonseca J.E., 192, 313, 364
Fonzetti S., 191
Förger F., 215
Forli F., 621
Fornaro M., 61, 95, 210
Forniti A., 97
Foti R., 325, 503
Fracassi E., 342, 361
Frallonardo P., 106
Franceschini F., 180, 192, 202, 283, 323, 324, 487, 516, 545, 557, 558, 586, 587
Franceschini R., 70, 72, 321, 594, 599, 623, 625, 626
Franchini S., 493, 601
Francolini V., 151
Frascella B., 591
Frassi M., 51, 324, 516, 557
Fratini F., 521
Fredi M., 44, 85, 180, 202, 283, 323, 545, 557, 586
Frediani B., 65, 70, 72, 321, 346, 347, 348, 594, 596, 598, 599, 623, 624, 625, 626
Freri S., 535
Freudensprung U., 424
Frigerio D., 354
Friso L., 403, 432, 433
Fumagalli S., 570
Furini F., 106, 192, 226, 349, 373
Furloni A., 487
Furloni R., 480
Furst D.E., 496
Fusaro E., 80, 394, 412, 424, 445, 476, 614, 646
Fusco F., 598

G

Gabba A., 560
Gabbriellini G., 621
Gabini M., 330, 380
Gabriele G., 569
Gabrielli A., 85, 202
Galeazzi M., 3, 44, 65, 68, 70, 72, 210, 321, 346, 347, 348, 448, 492, 594, 596, 598, 599, 623, 624, 626, 625
Galimberti S., 619
Galindez-Agirregoikoa E., 352
Galli J., 540
Galligari A., 76
Gallo A., 51
Galluzzo M., 335
Galozzi P., 40, 42, 57, 627, 629
Galuppi E., 373
Galuppini F., 57
Galvan G., 76
Gamberucci A., 448
Gandolfo S., 197, 523, 537
Gannakakis K., 14
Garcia Gonzalez E., 448
Garcia M., 352, 353
Garcia-Melchor E., 111
Garofalo P., 386, 414
Garufi C., 14, 47, 82, 511, 513, 544
Garufi G., 562
Gattamelata A., 533
Gatti D., 340, 423, 608
Gatti D., 62, 146, 237
Gatto M., 13, 543
Geisler M., 192
Gelibter A., 667
Generali E., 383, 576
Genovese M., 389, 426, 428
Gensler L., 215
Gentileschi S., 65, 210, 347, 348, 596
Gerardi M.C., 104, 558
Gerli R., 29, 85, 111, 155, 192, 202, 455, 456, 652
Gerosa M., 16, 85, 563, 571, 572
Gerratana E., 393, 431

Gessi M., 604
Geusens P., 353, 457
Ghellere F., 340, 447, 608, 610, 632, 651
Ghio M., 469, 477
Ghirardello A., 285, 543
Giachi A., 493
Giacomelli R., 202
Giannini D., 621
Giannini M., 188, 192, 204, 266, 522, 592
Giannitti C., 346
Giannotta M., 95, 212, 438, 592
Giannotta M.G., 179
Giardino A.M., 325
Gigante A., 475
Gigante L., 79, 372, 478, 483, 484, 485, 609
Gigante M.K., 551, 552, 553, 554, 579, 580, 666
Gigliotti P., 659
Gilardi A.G., 367, 452, 536
Gilchrist D.S., 111
Gilio M., 88, 368, 673
Gilissen C., 67
Gioia C., 177
Giollo A., 607, 608, 610, 657, 671
Giordano A., 179, 531
Giordano C., 198
Giordano N., 492
Giordano N.G., 654
Giorgetti A., 620
Giorgetti F., 358
Giovagnoni A., 442, 634
Giovannini I., 94, 345, 402, 524, 555
Giovannini L., 92
Giraldi K., 339, 371
Giraldi-Smitova K., 618
Girasole G., 237, 444
Giraudo C., 57
Girelli F., 80
Girolamo F., 188, 204
Girolimetto N., 344, 568
Giudici L., 627
Giuggioli D., 80, 196
Giusti A., 237, 444
Giusto C., 444
Gjeloshi K., 343, 450, 482, 489, 491, 530
Goegan F., 477
Goff-Leggett D., 215
Gollè G., 329, 628
Gonnelli S., 151, 237
González Moreno J., 192
Gonzalez-Gay M.A., 192
Gorla R., 104, 383, 394, 430
Gossec L., 317, 337
Gotelli E., 465, 477
Gottlieb A.B., 351
Goupille P., 353
Governato G., 606
Govoni M., 44, 51, 59, 85, 183, 192, 226, 349, 373, 415, 424, 583
Gramiccia T., 354
Grassi W., 634, 642
Greco E., 313, 364
Greenspan S., 457
Gregori D., 403, 432, 433
Grembiale R.D., 316, 354
Gremese E., 23, 79, 85, 91, 209, 226, 231, 242, 317, 337, 341, 372, 386, 408, 409, 427, 478, 483, 484, 485, 510, 532, 534, 551, 552, 553, 554, 579, 580, 603, 609, 666
Gresele P., 29
Gresnicht M., 669
Grignaschi S., 425, 522, 643
Groppo E., 583
Grossi C., 570
Grossi V., 377
Grosu A., 495
Grotts J., 496
Guducci S., 500
Guerriero S., 72, 321, 596, 598, 599, 623, 626
Guerrini G., 59, 349
Guidelli G.M., 356, 383, 576
Guiducci S., 116, 192, 490

H

Hachulla E., 487
Hall S., 352, 426
Haraoui B., 428
Harigai M., 426
HAX V., 80
Hensor E.M.A., 607
Hirschi S., 192
Hoischen A., 67
Hojnik M., 397
Hoxha A., 53, 106, 506
Hufford M.M., 351
Hyslop D., 389

I

Iaccarino L., 13, 44, 51, 85, 542
Iacono D., 378, 401
Iagnocco A., 234, 320, 435, 671
Iannace N., 127
Iannone F., 44, 58, 61, 65, 68, 70, 72, 95, 100, 125, 179, 188, 192, 204, 207, 210, 212, 259, 266, 321, 325, 348, 356, 359, 381, 438, 463, 522, 531, 592, 596, 598, 599, 623, 626
Iannuccelli C., 177, 510
Ibba V., 474
Idolazzi L., 80, 92, 234, 320, 340, 423, 608, 671
Imazio M., 218
Imberti D., 80
Inciarte-Mundo J., 353
Incorvaia A., 634, 642

Infantino M., 377
Ingegnoli F., 384, 467
Insalaco A., 65
Inverardi F., 480
Iodice S., 467
Irace R., 471, 647
Isenberg D.A., 585
Ishii T., 389, 395
Iuliano A., 51, 271
Izzo R., 513, 533

J

Jacobsson L., 333
Jann S., 611
Jesus D., 542
Joosten L., 669
Joven-Ibáñez B., 317, 337

K

Kavanaugh A., 351, 428
Kendler D., 457
Keogh K., 223
Kirkham B., 353
Kitson S.M., 111
Klar R., 395, 428
Klersy C., 224
Kloppenburg G., 35
Knitza J., 192
Korotaeva T., 317, 337
Krogler B., 364
Kumar R., 437, 587
Kurzawa M., 353

L

La Carrubba S., 436
La Paglia G.M.C., 455, 456, 652
La Porta U., 483
Lacarpia N., 58, 100, 125, 438
Laganà A., 412
Lagunes I., 397
Lakatos P., 457
Landewé R., 333
Lanzillotta M., 613, 668
Lapadula G., 61, 65, 68, 95, 179, 210, 212, 348, 438, 531
Laria A., 452, 536
Larosa M., 13, 542
Lascaro N., 88, 102, 113
Laselva G., 179, 212, 531
Latini A., 200
Latorre M., 619
Lazzarin V., 57
Lazzaro F.G., 554
Lazzaroni M.G., 323, 487, 540, 558
Leage S.L., 352
Leccese I., 82, 566, 667
Leccese P., 88, 102, 113, 226
Leo C., 537
Leonard S., 215
Leonardi F., 507, 508, 509, 514
Leone M.C., 155, 455, 456, 652
Leopizzi M., 55, 109
Lespessailles E., 353, 457
Levato T., 76
Leveghi L., 379
Lewis M., 30
Li Gobbi F., 377
Lia A., 188, 204
Limonta M., 117, 383, 385, 454, 495, 602
Lin C., 351
Lino A., 543
Lioté F., 317
Lissoni D., 645
Lizzio M.M., 91
Lo Vullo M., 83
Locatelli F., 272, 643
Locatelli G., 664
Lojacono A., 104, 558
Lomater C., 327, 362, 363, 584, 641
Lombardo I.M., 313
Lonati P.A., 16
Longu M.G., 636, 656
Lopalco G., 61, 65, 68, 70, 72, 95, 210, 266, 321, 348, 381, 438, 596, 598, 599, 623, 625, 626
López-Romero P., 457
Lopriore S., 207, 463
Lorenz H., 192
Lorenzin M., 106, 335
Lorenzini S., 448
Lorenzoni V., 550
Lowin T., 587
Lubrano D., 422
Lubrano Di Scorpaniello E., 316, 330, 331, 332
Lucchetti R., 97, 106, 319, 396
Lucchini G., 80
Lucchino B., 177
Luccioli F., 155, 435, 455, 456, 652
Lucherini O.M., 448, 594, 625
Luciano N., 190, 191, 538, 619
Lugli G., 532, 534
Luisetto R., 40, 57
Lumetti F., 80, 196
Lunardi C., 84
Lupi E., 385, 602
Lupo F.A., 637, 639
Lupo P., 637, 639
Luppi F., 219, 249, 526
Luqmani R., 224
Lurati A.M., 367, 452, 536

M

Maccarron M., 588
Macias W., 389
Maddali-Bongi S., 500
Maestroni S., 218
Maffeis G., 516
Magazzino O., 179, 348, 531
Maglione W., 84
Magurano M.R., 209, 341, 553
Mahajan V., 74
Malavolta N., 62
Maldera L., 395
Manara M., 106, 394
Manca M.L., 620
Mancarella L., 344
Mancini R., 55, 109
Mandrioli S., 349
Manfredi A., 51, 219, 221
Manfredi A.A., 526, 591
Manfredi M., 377
Manfredini M., 237
Manganelli S., 346
Mansueto N., 451
Manunzio R., 512
Manzo A., 21, 229, 264
Marafioti E., 127
Marando F., 316
Marasco E., 162, 327, 425
Marchesi S., 405, 406
Marchesoni A., 132
Marchetti P., 667
Marchi S., 318
Marchioni E., 192
Marcoccia A., 471
Marcucci E., 155, 455, 456, 652
Maresca L., 343, 407, 450, 489, 491
Margiotta D.P.E., 83, 107, 401, 475, 501, 548, 567, 574, 588
Marin F., 457
Marino F., 326, 356, 393
Marino N., 529
Marques R., 192
Marrazza M., 452
Marrazza M.G., 367, 536
Marsico A., 207
Marsili M., 512
Martelli G., 88, 113
Martinis F., 342, 361
Marucco E., 584, 641
Maruotti N., 207, 401
Marzo-Ortega H., 215, 352
Mascia E., 90, 375, 387
Mascia P., 387
Maseri A., 591
Masini F., 343, 407, 450, 482, 489, 491, 530, 640
Massaro L., 18, 76, 82, 109, 561, 562, 566, 569, 589
Massazza G., 671
Massimo M., 46
Mastaglio C., 435
Mastrotto F., 42
Mathieu A., 44, 85, 90, 135, 192, 231, 375, 386, 387, 414, 474, 547, 560, 564, 593
Matos Costa C.J., 192
Mattia E., 53
Mattoo H., 74
Matucci-Cerinic M., 192, 424, 490, 496, 500
Maugeri N., 591
Maurier F., 192
Mauro D., 30
Mauro N., 500
Mazzarella O., 486
Mazzocchi D., 367, 452, 536
Mazzone A., 367, 452, 536
Mazzotta D., 207, 359
Mazzuca C., 501
Mcinnes I.B., 111
Mele A., 451
Meliconi R., 344
Meloni F., 192
Mera Varela A., 192
Mercurio V., 194
Mercuro O., 439
Merkel P., 224
Merlini A., 540, 575
Merlino V., 384
Meroni M., 576
Meroni P.L., 16, 352, 563, 570
Messa P., 571, 572
Messiniti V., 471
Messuerotti A., 584
Meszaros G., 395, 426
Metra M., 586
Meyer A., 192
Mezzetti M., 391
Miceli G., 326, 417
Miceli M.C., 436
Miele M., 389
Migliorati F., 557
Migliore A., 424
Migliore E., 628
Migliorini P., 620, 621
Milani R., 613, 668
Milano N., 330
Mileti I., 476
Millar N.L., 111
Millefiorini E., 319
Minisola S., 457
Minniti A., 533
Mirabelli G., 435
Miracco C., 347
Miranda A., 647
Miranda F., 49, 82, 97, 109, 388, 396, 511, 544, 562, 569, 589
Mirone L., 478
Mitola M., 500

Molfetta L., 453
Moltó A., 215
Momi S., 29
Monaco L., 482, 530
Montagna P., 446, 464, 466, 498, 499
Montalbano S., 422
Montanari I., 342, 361
Montano N., 460
Montecucco C., 139, 162, 192, 202, 224, 229, 264, 272, 425, 635, 643
Monti E., 545
Monti S., 224, 226, 246, 359
Montini F., 125, 438, 463, 531
Moraes-Fontes M.F., 192
Morante Bolado I., 192
Morelli S., 504
Morello F., 14, 47, 82, 511, 562, 566
Möricke R., 457
Moroni G., 571, 572
Mosca M., 9, 44, 65, 85, 189, 190, 191, 192, 202, 288, 318, 470, 482, 486, 502, 538, 549, 550, 606, 619
Mott M., 104
Motta F., 162, 192, 272, 601
Mozzani F., 80, 529
Muccari G., 659
Mugellini A., 635
Muratore F., 248
Muratore M., 62, 207, 237
Murgia S., 226
Murgo A., 467
Murgo M., 384
Musaio L., 385, 602
Muscarà M., 78, 413, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Musto A., 603, 604, 609, 666
Muto P., 326, 417

N

Nalli C., 180, 294, 323, 437, 540, 575
Nalotto L., 202
Nannini C., 192
Napoli V.M., 667
Naredo E., 397
Nash P., 428
Natalello G., 79, 209, 341, 372, 478, 483, 484, 485
Natalucci F., 76, 82, 109, 589
Natuzzi D., 58, 100, 125, 438
Nava S., 519
Navarini L., 83, 107, 401, 475, 548, 588
Nayar S., 198
Nebro A.F., 353
Neri R., 189, 192
Nesci A., 242
Netea M., 669
Nicoletti P., 377
Nicolosi K., 659
Nivuori M., 68, 210, 212
Nomovi N., 543
Novelli G., 200
Novelli L., 18, 47, 82, 569, 589
Noviello S., 382, 616
Nucera V., 393, 417, 431
Nurmohamed M., 317, 337
Nuti R., 151, 237, 492
Nuzzolo M., 553

O

Odetti P., 444, 453
Oggioni M., 570
Oliviero F., 40, 42, 57, 462, 472, 629
Olivo D., 659
Ometto F., 403, 432, 433
Orefice V., 82, 388, 562
Orlandi M., 521, 537
Orlando I., 70, 72, 321, 348, 594, 596, 598, 599, 623, 625, 626
Orru S., 90
Orso M., 515
Orsolini G., 62, 146, 340, 651
Ortmann R., 395
Ortolan A., 333, 335
Ortona E., 170
Ossola M., 563
Østensen M., 173

P

Pacella I., 49, 97
Pacenza G., 94
Pacini G., 477
Pacucci V.A., 14, 82, 511, 544
Padoan R., 246, 285
Padovan M., 583
Padovani A., 545
Padovani F., 507, 508, 509, 514
Padula A.A., 88, 102, 113, 226, 368, 439, 673
Padula M.C., 88, 102, 113
Pafundi V., 368, 439, 673
Pagano Mariano G., 659
Paglionico A., 532, 534, 551, 552, 553, 554, 579, 580
Paladini A., 637, 639
Palermo E., 476
Paliogiannis P., 440
Pallini R., 604
Palmucci S., 658, 662
Pancaldi F., 219
Pantano I., 378, 401
Paolazzi G., 80, 226, 246, 379
Paolino S., 453, 464, 466, 468, 473, 477, 498, 499, 528
Parisi F., 218, 412, 445, 476, 614, 646
Parisi S., 80, 92, 234

Parma A., 549
Parma G., 558
Parodi A., 466
Parronchi P., 192
Partelli S., 668
Passalacqua M., 500
Passiu G., 231, 440, 636, 656
Patanè M., 465, 498, 499
Pavone F., 313
Pavone M., 658, 662
Pazzola G., 226
Pecani A., 55, 109
Peccatori S., 379
Pecetti G., 492
Pellegrini R., 659
Pellegrino G., 127
Pellerito R., 394
Peluso D., 372
Peluso G., 91, 209, 242, 341, 532
Peluso R., 130, 344, 568
Pendolino M., 468
Pennelli G., 57
Pensa C., 18
Peralta A.R., 378
Pereira Da Silva J.A., 192
Perez Gomez N., 192
Perniola S., 58, 100, 125, 210, 554, 580
Peroni C.L., 412, 445, 476, 614, 646
Perra D., 90, 375, 387
Perricone C., 18, 47, 76, 82, 97, 109, 200, 388, 396, 511, 544, 562, 565, 566, 569, 589
Perricone R., 51, 313, 335, 364, 369
Perrin J., 192
Perrone E., 189
Perrotta F.M., 330, 331, 332
Perugino C., 74
Pesci A., 192, 535
Peta U., 9
Petito E., 29
Petricca L., 91, 408, 409, 551, 552, 553, 554, 579, 580
Pettiti G., 329, 628, 643
Pezzotta G., 454
Piantoni S., 437, 586, 587
Piccoli A., 588
Picerno V., 439
Piconese S., 49, 97
Piemonte G., 490
Pieropan S., 610
Pierro L., 548
Piette Y., 192
Piga M., 44, 90, 192, 135, 231, 375, 386, 387, 414, 547, 560, 564, 593
Pigatto E., 472
Pignataro F., 84, 475, 658, 662
Pignatti F., 349
Pignatti M., 196
Pilia J., 474
Pillai S., 74
Pinna S., 375, 560, 564
Pinotti E., 450, 482, 489, 491, 530, 581
Pipi E., 198
Pipitone N., 192
Piras M., 636, 656
Pirone C., 82, 566
Pisani P., 237, 449
Pisoni M.P., 519
Pistone G., 316
Pitzalis C., 30
Pizzimenti V., 431
Pizzonia M., 444
Pizzorni C., 453, 464, 465, 466, 468, 469, 473, 477, 498, 499, 528
Platè I., 231, 386, 414
Pleitavino F., 444
Podda G.M., 16
Poggiali F., 630
Politi C., 200
Polito P., 462, 472
Pongratz G., 587
Pontikaki I., 665
Pontillo G., 482
Porru G., 90, 375
Porsdal V., 353
Pozza A., 494
Pozzi M.R., 59, 535
Praino E., 125, 463
Prato G., 374
Pregnolato F., 563
Prevete I., 44, 51
Prieto S., 192
Priora M., 412, 445, 476, 614, 646
Priori R., 65, 67, 177, 198, 202, 388, 396, 513, 533, 537
Provenzano G., 436
Puccetti A., 84
Pum G., 428
Punzi L., 33, 40, 42, 57, 65, 627
Puoti M., 611
Puppo F., 85
Puxeddu I., 619

Q

Quarata F., 533
Quarta E., 237
Quarta L., 207
Quartuccio L., 92, 94, 165, 192, 202, 226, 233, 239, 241, 246, 320, 345, 402, 523, 524, 525, 537, 555, 600, 615, 638, 649

R

Raffeiner B., 106, 226, 403, 432, 433
Rahimzadeh, S., 363
Raimondo M.G., 563

Raimondo V., 221, 526
Ramirez G.A., 51, 585, 591
Ramiro S., 333
Ramonda R., 36, 40, 42, 106, 316, 333, 335, 354
Ramoni V., 117
Rana F., 598
Raparelli V., 533
Rasero L., 490
Ravelli A., 184
Re A., 536
Re K.A., 367, 452
Regis M., 618
Regola F., 437, 480, 587
Reiter K., 543
Remiddi F., 533
Renna D., 61, 212, 522
Renzullo F.L., 387
Resemann H., 215
Revenaz A., 583
Rezk M.F., 424
Riccardi A., 471, 548
Ricci F., 516, 534
Riccieri V., 127, 388, 396
Riccucci I., 456, 652
Riddle Camp J., 389
Rigamonti F., 194, 374
Rigante D., 65, 70, 72, 321, 348, 596, 599, 623, 625
Righetti G., 438, 592
Rigon A., 501
Rinaldi L., 482
Riva L., 535
Riva M., 59, 535
Rivellese F., 30
Rizzo N., 644
Rizzoni D., 437
Roccatello D., 46, 226, 243, 245
Rocchetta P., 394
Rogai V., 426
Rojas-Serrano J., 192
Romano C., 343, 407, 450, 489, 491, 530, 581, 640
Romano M., 78, 413, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Romei C., 189
Romeo N., 329, 628
Romero Bueno F., 192
Roncella C., 189
Rooney T., 389, 391
Rosato E., 475
Rose T., 543
Rossi A., 470
Rossi D., 243, 245, 435, 618
Rossi P., 385, 454, 602
Rossi R., 46
Rossi S., 162, 435, 476, 635
Rossi V., 385, 602
Rossini C., 437
Rossini M., 62, 85, 146, 237, 340, 342, 361, 423, 447, 494, 608, 610, 632, 651, 657
Rosso R., 662
Rovera G., 327, 362, 363
Rovere-Querini P., 51, 591
Rovina M., 371
Ruaro B., 453, 465, 466, 468, 469, 473, 498, 499, 528
Ruffatti A., 53
Rufini S., 200
Rugge M., 57
Ruggeri R., 630
Rumi F., 51, 234, 435
Ruscitti P., 401
Russo E., 659
Russo L., 457
Russo M.G., 471

S

Saba L., 386, 414, 560
Sabatini E., 93, 214, 366, 512
Sabbatino V., 344, 568
Sacco S., 94, 320, 402, 649
Saccon F., 13, 85
Sakellariou G., 229, 264, 320, 383, 385, 435, 454, 495, 602
Salaffi F., 95, 106, 210, 269, 325, 400, 419, 421, 442, 634, 655
Salandri A., 369
Salvarani C., 65, 85, 129, 196, 219, 221, 226, 325, 526
Salvatore T., 482
Sambataro D., 658, 662
Sambataro G., 475, 658, 662
Sandri G., 415, 526
Sanduzzi A., 471
Sangari D., 393, 431
Sanna S., 412, 614, 646
Sanpaolo E., 451, 458
Santilli D., 80, 529
Santino P., 362
Santo L., 207, 356, 359
Santolini F., 444
Santoliquido A., 242
Santoni A., 550
Santoro L., 242
Sapin C., 352, 353
Saracco M., 80, 327, 362, 584
Sardo G., 662
Sartor F., 403, 432, 433
Sartorelli S., 382, 493, 601, 617, 670
Sarzi-Puttini P., 194, 311, 354, 374, 394
Scabini S., 466, 498
Scalvini A., 430
Scanelli G., 506
Scanu A., 40, 42, 57
Scarati M., 412, 445, 476, 646
Scarpa R., 107, 130, 344, 568
Scarpato S., 51
Scarsi M., 480

Scavone M., 16
Schettino M., 634, 642
Schiavon F., 226, 246, 285, 462
Schiff M., 395
Schioppo T., 384, 467
Schito E., 78, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Schito M., 413
Schlichting D., 391
Schneider U., 192
Schrezenmeier E., 543
Sciandrone M., 76
Sciarra I., 504
Sciascia S., 46, 243, 245
Sciatti E., 586
Sciortino D., 326
Scioscia C., 61, 210, 381, 438
Scirè C.A., 44, 51, 59, 80, 106, 192, 234, 435
Sciutti F., 192
Scotti I., 384
Scotti N., 130, 344, 568
Scriffignano S., 330, 331, 332
Scrivo R., 97, 215, 319, 325, 331, 388, 396
Scuri P., 495
Sebastiani G.D., 44, 51
Sebastiani M., 219, 221, 526
Secchi S., 474
Seccia V., 619
Secco G., 643
Seghieri C., 537
Seletti V., 80
Selmi C.F., 354, 356, 359, 383, 424, 576
Selvi E., 448
Sembenini C., 601, 617
Semeraro A., 207, 342, 356, 359, 361
Seminara G., 329
Senni M., 495
Serale F., 329, 628
Serban T., 383
Seriolo B., 453
Seriolo C., 453
Serlenga L., 204
Sessa P., 319, 331
Severino A., 460
Sfikakis P., 317, 337
Sfriso P., 42, 65, 67, 472, 627, 629
Siebert S., 317, 337
Sifuentes Giraldo A., 192
Sighinolfi G., 196
Signorini C., 449
Signorini V., 190, 549, 550
Sili Scavalli A., 388, 396
Silva M., 80
Silvagni E., 583
Simpatico A.S., 448, 594, 625
Sinigaglia L., 236, 394, 571, 572
Sirgiovanni G., 667
Sivolella S., 57
Smirnov P., 317, 337
Smith V., 192, 464
Smitth R.J., 223
Smolen J., 317, 337, 389, 391, 426, 428
Soldano S., 446, 464, 466, 492, 498, 499
Sonaglia A., 241, 523, 525, 600, 638, 649
Sorbara S., 326, 393
Sordilllo R., 366
Soriolo A., 104
Sota J., 65, 70, 72, 321, 348, 594, 596, 598, 599, 623, 624, 625, 626
Spanò A., 471
Spataro G., 436
Specks U., 223
Speziali M., 18, 569
Spina E., 431
Spinella A., 196
Spinelli F.R., 14, 18, 44, 47, 49, 51, 55, 76, 82, 97, 109, 177, 200, 260, 319, 388, 396, 510, 511, 513, 542, 544, 561, 562, 566, 569, 589
Stagnaro C., 9, 502, 549, 550
Stecca G., 583
Steehouwer M., 67
Steen V., 496
Stefanantoni K., 127, 504
Stefanini L., 569
Steidl L., 374
Stepan J., 457
Stisi S., 581
Stone J.H., 74
Stramare R., 57
Stratta E., 466, 498
Strehblow C., 353
Strocchi E., 648
Sulli A., 465, 466, 468, 469, 473, 477, 498, 499, 528
Sunzini F., 335, 364, 369
Sutera D., 620, 621
Sverzellati N., 80

T

Taborri J., 476
Tafuri S., 210
Taglietti M., 104
Tahir H., 353
Takeuchi T., 389, 428
Talamonti M., 335
Talarico R., 65, 190, 606
Talotta R., 194, 374
Tamanini S., 323, 324
Tamburello A., 367, 452, 536
Tampoia M., 188, 204
Tanaka Y., 391, 395
Tani C., 9, 44, 85, 191, 549, 550
Tanti G., 209, 341, 372, 551, 552, 553, 554, 579, 580
Taraborelli M., 6, 557, 586
Taras L., 636, 656
Tashkin D.P., 496

Tassinario S., 416
Tasso M., 107, 130, 344, 568
Tavoni A.G., 615, 619, 620, 621
Taylor P., 175, 428, 577
Tedesco F., 570
Teoli M., 335
Theander E., 317, 337
Thurtle E., 215
Tinazzi I., 320
Tincani A., 44, 51, 65, 85, 104, 175, 180, 294, 300, 323, 324, 405, 406, 430, 437, 480, 487, 516, 540, 542, 545, 557, 558, 575, 577, 586, 587
Tirri E., 422
Tirri R., 518, 647
Tobaldini E., 460
Tolusso B., 23, 91, 209, 341, 372, 408, 409, 484, 485, 532, 534, 552, 553, 554
Tomai Pitinca M.D., 151
Tomasoni F., 180
Tomatis V., 464, 528
Tombetti E., 591
Tomelleri A., 382, 601, 616, 617, 622, 631, 644
Tomietto P., 339
Tonello M., 53, 462
Tonolo S., 507, 508, 509
Tonolzo S., 514
Tony H., 426
Torrisi S.E., 658, 662
Tosi G.M., 70
Toscano M., 93, 214, 366, 512
Tosi G.M., 72, 321, 594, 596, 598, 599, 623, 624, 625, 626
Tozzoli R., 278
Trabattoni D., 194
Tramontano G., 130, 368, 673
Treppo E., 402, 525, 600, 638, 649
Trespidi L., 563
Triggianese P., 313, 364, 369
Tripoli A., 189, 190
Trombetta A.C., 464, 466, 468, 469, 498, 499
Tropea S., 661
Trotta A., 451, 458
Truglia S., 14, 18, 82, 97, 109, 388, 396, 511, 544, 562, 569, 589
Truzzi M., 665
Tullio L., 209, 341
Turchetti G., 550

U

Ughi N., 106, 236, 384
Ursini F., 659
Urso L., 125, 179, 463, 531

V

Vacca A., 85
Vacchi C., 526
Vadacca M., 83, 501, 510, 567, 574
Vagelli R., 549, 550
Valentini E., 455, 456, 652
Valentini V., 155, 202, 456, 652
Valentino S., 543
Valenzuela C., 192
Valeria V., 504
Valesini G., 14, 18, 47, 49, 55, 76, 82, 97, 109, 127, 177, 198, 200, 202, 260, 319, 331, 388, 396, 504, 511, 513, 533, 544, 561, 562, 565, 566, 569, 589, 667
Van De Veerdon F., 67
Van Den Bosch F., 426
Van Der Heijde D., 333, 395
Van Deuren R., 67
Van Gaalen F., 333
Van Lunteren M., 333
Van Vollenhoven R., 428
Vancheri A., 658, 662
Vancheri C., 658, 662
Vanni D., 616
Vannozzi L., 321, 596, 598, 599, 623, 626
Vannozzi L., 72
Vantaggiato E., 657
Varallo F., 535
Varcasia G., 659
Varenna M., 62, 143, 236
Varriale M., 416
Varriano V., 532, 534, 551, 552, 553, 554, 579, 580
Vasile M., 127, 504
Vazquez L., 192
Vecchi A.L., 495
Vega J., 192
Venditti C., 234
Venerito V., 58, 68, 95, 210, 212, 266, 381, 438, 626
Ventura F., 648
Venturini A., 494
Venturini V., 502
Verardi L., 79, 478, 483
Verduci E., 78, 515, 517, 519, 527, 611, 630, 645, 650, 664
Verduci M., 413
Vernuccio A., 83, 567
Vestri A., 177
Viapiana O., 62, 146, 237, 325, 340, 423, 424, 494, 608, 632, 657
Viganò R., 665
Villa Blanco I., 192
Vinci M., 611
Violi F., 569
Viora U.G., 507, 508, 509, 514
Virgili G., 490
Visalli E., 503
Vischini G., 552
Vitale A., 65, 70, 72, 321, 348, 594, 596, 598, 599, 623, 624, 625, 626
Vitale C., 584
Vitali C., 84
Vitetta R., 584, 641

Vitiello G., 615
Vitolo B., 327
Vittori C., 194
Vizzardi E., 586
Volcheck G.W., 223
Voll R.E., 192
Volpe A., 80, 379
Volpe P., 330, 380
Vomero M., 18, 47, 561, 569

W

Wang X., 397
Watts R., 224
Wendel S., 192
Wiedemann A., 543
Winthrop K., 389, 426

X

Xie L., 395

Y

Yazdany J., 46

Z

Zabotti A., 94, 320, 402, 657
Zampogna G., 192
Zanatta E., 462, 472
Zandonella Callegher S., 345, 523, 524, 555
Zandonella S., 239, 241
Zanella I., 545
Zanetti A., 44, 59, 106, 234, 320
Zanetti E., 430
Zanframundo G., 92, 162, 192, 264, 272
Zanini N., 104
Zappalà G., 454
Zatti S., 104, 558
Zedda A., 90, 387
Zen M., 13, 85
Zerbini C., 426, 428, 457
Zhang Y., 397
Zhong J., 426
Zicolella R., 380
Zinellu A., 440
Zingarelli S., 487
Zoli A., 242, 603, 604
Zuccaro C., 207, 356, 359
Zucchi D., 606
Zucchi F., 236
Zuliani F., 94, 320