

2020 • Vol. 72 • (Numero Speciale 1)

R eumatismo

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

57° Congresso Nazionale SIR

RELAZIONI
COMUNICAZIONI e POSTER



Società Italiana
di Reumatologia

REUMATISMO

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



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



© Copyright 2020 by Edizioni Medico Scientifiche - Pavia

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

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

In copertina

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

Consiglio Direttivo SIR

Presidente

Roberto Gerli

Past President

Luigi Sinigaglia

Presidente Eletto

Gian Domenico Sebastiani

Vice Presidente

Roberto Caporali

Segretario Generale

Marco Gabini

Consiglieri

Roberto Bortolotti • Fabrizio Conti • Lucia Dardani • Florenzo Iannone
Ennio Lubrano Di Scorpaniello • Serena Guiducci • Marta Mosca
Roberto Perricone • Giuseppe Provenzano • Enrico Tirri • Monica Todoerti

Segretario alla Presidenza

Bruno Frediani

Tesoriere

Sergio Castellini

Collegio dei Presidenti Emeriti

Presidente

Stefano Bombardieri

Vice Presidente con funzioni di Segretario

Giovanni Minisola

Umberto Ambanelli • Bianca Canesi • Mauro Galeazzi
Carlomaurizio Montecucco • Giampiero Pasero • Marco Matucci Cerinic • Silvano Todesco

Collegio dei Proviviri

Presidente

Ombretta di Munno

Alessandro Mathieu • Silvana Zeni

Comitato Scientifico

Presidente

Leonardo Punzi

Antonio Marchesoni • Giuseppe Passiu

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 (Milano), P.C. Sarzi-Puttini (Milano)

Vicedirettori (*Associate Editors*)

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

Comitato Esecutivo (*Executive Committee*)

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

Redattori Aggregati (*Junior Editors*)

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

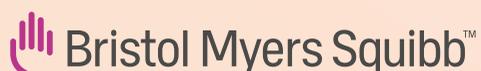
Comitato Scientifico

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



Transforming patients' lives through science™

Siamo all'avanguardia nello sviluppo di terapie che trasformano la vita dei pazienti. Da sempre dedicati alla missione di scoprire, sviluppare e rendere disponibili farmaci innovativi che aiutino i pazienti a combattere gravi malattie. Non verremo mai meno al nostro impegno nella ricerca di soluzioni che diano speranza a più persone, in tutto il mondo.



Ogni giorno, portiamo un tocco umano in tutto quello che facciamo: scopri come su [bms.com/it](https://www.bms.com/it)

Empowering! ITALIA!

*Il nostro impegno, un punto fermo
nel mondo che cambia*

Cerchiamo nuove strade per combattere malattie croniche, complesse e rare. Focalizziamo le nostre energie nella ricerca di terapie innovative che possano rappresentare una concreta speranza per i pazienti. Sono loro a ispirare la nostra ricerca e a renderci pionieri nella medicina del futuro.

   [SANOFI.IT](https://www.sanofi.it)



SANOFI GENZYME

INDICE

MERCOLEDÌ 25 NOVEMBRE 2020

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Dai subsets alla malattia psoriasica: to lump or split?	3
<i>R. Scarpa</i>	
Il ruolo dello stress meccanico nell'eziopatogenesi delle forme assiali e periferiche	4
<i>E. Lubrano Di Scorpaniello</i>	
Laboratorio e spondiloartriti: dal presente al futuro	5
<i>A. Cauli</i>	
Danno strutturale nell'artrite psoriasica: differenze con l'artrite reumatoide	6
<i>A. Marchesoni</i>	

GIOVEDÌ 26 NOVEMBRE 2020

COMUNICAZIONI ORALI: LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DI SJÖGREN

Valutazione dei fattori predittivi di prognosi sfavorevole nella nefrite lupica: focus sui nuovi pathways patogenetici	12
<i>V. Varriano, C. Di Mario, L. Petricca, A. Paglionico, G. Vischini, M.R. Gigante, L. Bui, G. Tanti, S. Costanzi, B. Tolusso, E. Gremese</i>	
La sindrome di Sjögren in overlap con il LES ha un fenotipo diverso rispetto alla sindrome di Sjögren primaria: ruolo patogenetico del LES concomitante	13
<i>G. De Marchi, L. Quartuccio, G. Bacchetti, S. Zandonella Callegher, D. Colatutto, S. Gandolfo, A. Zabotti, S. De Vita</i>	
Ectopic lymphoid structures (ELS) in minor salivary gland biopsies of patients with primary Sjögren's syndrome: frequency and clinical associations in real life patients	14
<i>G. Governato, F. Ferro, E. Elefante, G. Fulvio, S. Fonzetti, V. Donati, M. Mosca, C. Baldini</i>	

La coesistenza di tiroidite autoimmune è associata ad una forma meno aggressiva di sindrome di Sjögren?	15
<i>A.I. Celia, S. Colafrancesco, A. Gattamelata, R. Izzo, F. Giardina, L. Mastromanno, C. Alessandri, F. Conti, R. Priori</i>	

Prevalenza dell'interstiziopatia polmonare nella sindrome di Sjögren. Dati preliminari dallo studio EMERGE (Sjögren syndrome interstitial lung disease)	16
<i>A. Manfredi, C. Vacchi, G. Cassone, V. Venerito, A. Carriero, M. Biggioggero, G.L. Erre, N. Capacci, P. Tomietto, F. Atzeni, G. Della Casa, S. Cerri, F. Luppi, C. Salvarani, M. Sebastiani</i>	
Rischio di frattura in pazienti con diverse patologie con o senza l'utilizzo di glucocorticoidi	17
<i>G. Adami, A. Fassio, A. Giollo, G. Orsolini, O. Viapiana, D. Gatti, M. Rossini</i>	

COMUNICAZIONI ORALI: COVID E L'INFLUENZA DEL GENERE NELLE MALATTIE REUMATICHE

COVID-19 nelle malattie reumatiche in Italia: primi risultati dal registro italiano della Società Italiana di Reumatologia (Control-19)	20
<i>C.A. Scirè, G. Carrara, A. Zanetti, G. Landolfi, C.B. Chighizola, A. Alunno, L. Andreoli, R. Caporali, R. Gerli, G.D. Sebastiani, G. Valesini, L. Sinigaglia</i>	
Impact of biological and targeted therapy on the incidence and severity of COVID-19 in a large cohort of italian rheumatic patients	22
<i>G. Maioli, E.G. Favalli, S. Monti, S. Balduzzi, R. Caporali, C. Montecucco</i>	
Telemedicine at the time of COVID-19 pandemic: the experience with ra patients treated with JAK-inhibitors	23
<i>C. Garufi, F.R. Spinelli, S. Mancuso, F. Ceccarelli, R. Bianco F. Conti</i>	
Il ruolo di IL-6 nella caratterizzazione della sindrome iperinflammatoria da COVID-19: risultati di uno studio monocentrico sull'efficacia di tocilizumab verso lo standard di cura	25

<i>A. Sonaglia, E. Treppo, D. Colatutto, M. Binutti, G. Del Frate, V. Manfrè, R. Agarinis, S. Zandonella Callegher, I. Giovannini, M. Fabris, D. Pecori, M. Peghin, C. Tascini, S. De Vita, L. Quartuccio</i>	
Health assessment in female patients with spondyloarthritis: focus on reproductive sphere.....	26
<i>E. De Martino, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, P. Triggianese, R. Perricone</i>	
Allattamento tra le donne affette da malattie reumatiche: dati dello studio P-RHEUM.it.....	28
<i>S. Panaro, M.C. Gerardi, L. Andreoli, A. Tincani, F. Franceschini, M.G. Anelli, S. Bellando Randone, A.I. Brucato, V. Canti, R. Caporali, C.B. Chighizola, M.S. Chimenti, G. Crepaldi, G. Cuomo, M. Cutolo, M.S. Cutro, S. D'Angelo, F. Danzo, R. De Lorenzo, G. Del Sordo, M. Gerosa, S. Guiducci, M. Govoni, F. Iannone, A. Iuliano, C. Lomater, M. Matucci Cerinic, M. Mosca, M. Nivuori, M. Padovan, S. Paolino, G. Pazzola, R. Perricone, C. Picchi, E. Praino, V. Ramoni, P. Rovere-Querini, C. Salvarani, L. Santo, G.D. Sebastiani, F. Serale, C. Tani</i>	
COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR [1]	
Sjögren's syndrome salivary gland epithelial cells (SGECS): relationship between homeostasis and activation.....	31
<i>S. Colafrancesco, C. Barbati, V. Iannizzotto, L. Mastromanno, S. Nayar, A. Gattamelata, F. Barone, C. Alessandri, F. Conti, R. Priori</i>	
Ultra high frequency ultrasound (UHFUS) of labial salivary glands in primary Sjögren's syndrome: correlations with minor salivary gland histo-morphological parameters.....	33
<i>F. Ferro, G. Governato, E. Elefante, G. Fulvio, S. Fonzetti, R. Izzetti, S. Vitali, V. Donati, D. Caramella, M. Mosca, C. Baldini</i>	
Significance of anti-LA/SSB in patients with primary Sjögren's syndrome and combined positivity for anti-Ro/SSA and salivary gland biopsy.....	34
<i>I. Riccucci, C. Perricone, G. Cafaro, C. Baldini, L. Quartuccio, R. Priori, F. Carubbi, O. Bistoni, S. De Vita, R. Giacomelli, R. Gerli, E. Bartoloni Bocci</i>	
Outcome of patients with lupus nephritis in remission after withdrawal of immunosuppressive therapy: flares and damage accrual.....	36
<i>M. Zen, N. Italiano, C. Cadore, M. Gatto, F. Benvenuti, F. Saccon, L. Iaccarino, A. Doria</i>	
Efficacy of belimumab in lupus nephritis: real life italian experience.....	38
<i>F. Saccon, M. Gatto, S. Fasano, M. Gerosa, A. Bortoluzzi, F. Ceccarelli, S. Salvucci, E. Bartoloni Bocci, G. Emmi, G. Orsolini, M. Fredi, M. Larosa, M. Zen, L. Iaccarino, A. Doria</i>	
Lupus comprehensive disease control in systemic lupus erythematosus patients: application of a new index.....	39
<i>G. Olivieri, F. Ceccarelli, L. Dominici, A.I. Celia, E. Cipriano, C. Garufi, S. Mancuso, F. Natalucci, V. Orefice, C. Perricone, C. Pirone, V.A. Pacucci, S. Truglia, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti</i>	
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI	
Linfopenia nel LES: è solo una manifestazione ematologica?.....	42
<i>M. Mosca</i>	
Lupus eritematoso sistemico: "Mission Remission".....	43
<i>A. Doria</i>	
Terapia della nefrite lupica: se e quando interromperla.....	44
<i>G. Moroni, G. Frontini, V. Binda</i>	
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi: dall'infertilità alla procreazione assistita.....	45
<i>F. Crisafulli, D. Lini, A. Tincani, F. Franceschini, L. Andreoli</i>	
MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN	
La miopatia non infiammatoria nella diagnosi differenziale: MIMIC e conundrum.....	49
<i>G. Siciliano</i>	
Unmet Needs nella diagnosi e terapia delle miopatie infiammatorie.....	50
<i>F. Iannone</i>	

LE MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

La salute dell'osso nel LES.....	52
<i>D. Gatti, G. Adami, A. Fassio</i>	
Il metabolismo osseo nell'artrite psoriasica.....	53
<i>A. Del Puente</i>	
Vitamina D e malattie del connettivo.....	54
<i>F.P. Cantatore, S. Berardi</i>	
Massa ossea e osteoartrosi.....	62
<i>G. Bianchi</i>	

INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Nuove tecnologie e tele-tecno assistenza in medicina.....	64
<i>M. Sonnati</i>	
Net-learning. Strategie e scenari di sviluppo della formazione e della teledidattica.....	65
<i>P. Cioni</i>	
Telemedicina e information technology: strumenti di innovazione in reumatologia.....	66
<i>F. Salaffi</i>	

VENERDÌ 27 NOVEMBRE 2020

COMUNICAZIONI ORALI: SCLEROSI SISTEMICA E VASCULITI

The clinical phenotype of systemic sclerosis patients with anti-PM/SCL antibodies: results from the european scleroderma trials and research group (EUSTAR) registry and case-control study.....	69
<i>M.G. Lazzaroni, E. Marasco, C. Campochiaro, S. Zingarelli, F. Franceschini, L. Cavagna, O. Distler, Y. Allanore, P. Airò</i>	
Survival and predictors of mortality in systemic sclerosis: findings from a large italian multicenter cohort.....	71
<i>L. Urso, F. Cacciapaglia, E. De Lorenzis, A. Corrado, S.L. Bosello, F. Montini, L. Verardi, A. Altomare, F.P. Cantatore, E. Gremese, F. Iannone</i>	
Optical coherence tomography of the skin detects scleroderma changes in clinically unaffected skin: an opportunity for early detection of systemic sclerosis.....	72
<i>G. Abignano, D. Temiz Karadag, O. Gundogdu,</i>	

<i>G. Lettieri, M.C. Padula, A.A. Padula, P. Emery, S. D'Angelo, F. Del Galdo</i>	
Polmonite lipoidea, un coinvolgimento polmonare atipico in paziente affetto da sclerosi sistemica.....	73
<i>L. Verardi, E. De Lorenzis, L. Gigante, G. Natalello, L. Calandriello, E. Gremese, S.L. Bosello</i>	
Differenze di genere nell'arterite gigantocellulare: analisi di una coorte monocentrica di 100 pazienti.....	75
<i>F. Regola, A. Tincani, F. Franceschini, P. Toniati</i>	
Switch or swap strategy in takayasu arteritis patients failing TNFalpha inhibitors?.....	77
<i>C. Campochiaro, E. Galli, E. Cocchiara, A. Tomelleri, S. Sartorelli, F. Muratore, M.G. Catanoso, E. Baldissera, A. Ravelli, C. Salvarani, L. Dagna</i>	

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITI, REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Effetto dell'inibizione del fattore di necrosi tumorale sul microbiota intestinale di una popolazione di pazienti affetti da artrite enteropatica.....	80
<i>M.C. Ditto, S. Parisi, A. Finucci, R. Borrelli, G. Landolfi, A. Zanetti, G. Carrara, C.L. Peroni, D.G. Ribaldone, G. Caviglia, M. Astegiano, C.A. Scirè, P. Sarzi-Puttini, E. Fusaro</i>	
Gravidanza e postpartum in pazienti con spondiloartrite: chi è a rischio di flare? Dati da due centri europei.....	83
<i>F. Crisafulli, R. Cruz-Machado, M.C. Gerardi, S.C. Barreira, P. Martins, M. Filippini, M. Fredi, R. Gorla, M.G. Lazzaroni, D. Lini, C. Nalli, M. Taglietti, A. Lojacono, S. Zatti, C. Zanardini, M. Centeno, C. Araújo, L. Pinto, S. Capela, L. Andreoli, F. Franceschini, A. Tincani</i>	
CXCL13 and ICAM1 serum levels as clinical predictors of response to abatacept in rheumatoid arthritis.....	85
<i>S. Piantoni, S. Masneri, F. Regola, C. Bazzani, C. Nalli, A. Tincani, F. Franceschini, P. Airò</i>	
I farmaci biotecnologici nella terapia della sindrome TRAPS: outcome terapeutico e fattori predittivi di risposta.....	86
<i>A. Vitale, C. Gaggiano, L. Obici, G. Merlini, A. Soriano, O. Viapiana, M. Cattalini,</i>	

<i>G. Lopalco, D. Montin, M. Abdel Jaber, L. Dagna, R. Manna, M. Piga, P. Ruscitti, F. Caso, R. Cimaz, P. Parronchi, F. Iannone, J. Sota, G. Emmi, A. Insalaco, S. Grosso, C. Salvarani, B. Frediani, R. Giacomelli, A. Renieri, L. Cantarini</i>	
Sindrome periodica associata al recettore del TNF-alpha all'esordio nel bambino e nell'adulto: descrizione di 80 pazienti del network AIDA.....	88
<i>C. Gaggiano, A. Vitale, L. Obici, G. Merlini, A. Soriano, O. Viapiana, M. Cattalini, M.C. Maggio, G. Lopalco, D. Montin, M. Abdel Jaber, L. Dagna, R. Manna, A. Insalaco, M. Piga, F. La Torre, V. Gelardi, G. Emmi, P. Ruscitti, F. Caso, R. Cimaz, P. Parronchi, J. Sota, S. Grosso, B. Frediani, R. Giacomelli, A. Renieri, D. Rigante, L. Cantarini</i>	
Una coorte italiana di pazienti con osteomielite cronica multifocale ricorrente.....	89
<i>M. Romano, S. Costi, T. Giani, G. Filocamo, F. Minoia, A. Marino, G. Ferrara, L. Gamalero, C.B. Chighizola, M. Gattinara, R. Cimaz</i>	
COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR [2]	
Clinical and sonographic predictors of psoriatic arthritis development in psoriasis patients.....	92
<i>I. Giovannini, S. Zandonella Callegher, F. Zuliani, E. Errichetti, I. Tinazzi, O. De Lucia, A. Batticciotto, L. Idolazzi, G. Sakellariou, C.A. Sciré, F.A. Figus A. Zanetti, L. Quartuccio, V. Moretti, G. Valdi, L. Castriotta, D.G. McGonagle, A. Iagnocco, S. De Vita, A. Zabotti</i>	
Gender influence on clinical manifestations, depressive symptoms and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) serum levels in patients affected by fibromyalgia.....	94
<i>C. Gioia, B. Lucchino, C. Iannuccelli, G. Dolcini, M. Di Franco</i>	
Treatment of COVID-19 and hyper-inflammation with high-dose intravenous anakinra.....	96
<i>G. Cavalli, A. Tomelleri, G. De Luca, C. Campochiaro, E. Della Torre, M. Ripa, B. Castiglioni, C. Tassan Din, N. Boffini, N. Farina, D. Canetti, P. Rovere-Querini, A. Ruggeri, M. Tresoldi, F. Ciceri, G. Landoni, P. Scarpellini, A. Zangrillo, L. Dagna</i>	

Risk of fragility fractures in obesity and diabetes: a retrospective analysis on a nation-wide cohort.....	97
<i>G. Adami, D. Gatti, A. Fassio, G. Orsolini, F. Pollastri, E. Bertoldo, O. Viapiana, F. Bertoldo, A. Giollo, M. Rossini</i>	
The role of age on the clinical presentation and relapse rate in a large cohort of patients with giant cell arteritis.....	99
<i>S. Monti, L. Dagna, C. Campochiaro, A. Tomelleri, C. Salvarani, C. Klersy, F. Muratore, L. Boiardi, R. Padoan, M. Felicetti, F. Schiavon, M. Bond, A. Berti, R. Bortolotti, C. Nannini, F. Cantini, A. Giollo, E. Conticini, A. Gattamelata, R. Priori, L. Quartuccio, E. Treppo, G. Emmi, M. Finocchi, G. Cassone, A. Hoxha, R. Foti, M. Colaci, R. Caporali, C. Montecucco</i>	
Can low-dose aspirin during pregnancy prevent the development of adverse pregnancy outcomes in women with arthritis? data from the P-RHEUM.it study.....	100
<i>D. Lini, M.C. Gerardi, A. Zanetti, G. Carrara, A. Bortoluzzi, F. Crisafulli, M. Filippini, M. Fredi, R. Gorla, M.G. Lazzaroni, A. Lojacono, L. Moschetti, C. Nalli, S. Panaro, F. Ramazzotto, F. Regola, M. Taglietti, S. Zatti, C.A. Sciré, L. Andreoli, F. Franceschini, A. Tincani, M.G. Anelli, S. Bellando Randone, A.L. Brucato, V. Canti, R. Caporali, C.B. Chighizola, M.S. Chimenti, G. Crepaldi, G. Cuomo, M. Cutolo, M.S. Cutro, S. D'Angelo, F. Danzo, R. De Lorenzo, G. Del Sordo, M. Gerosa, S. Guiducci, M. Govoni, F. Iannone, A. Iuliano, C. Lomater, M. Matucci Cerinic, M. Mosca, M. Nivuori, M. Padovan, S. Paolino, G. Pazzola, R. Perricone, C. Picchi, E. Praino, V. Ramoni, P. Rovere-Querini, C. Salvarani, L. Santo, G.D. Sebastiani, F. Serale, C. Tani</i>	
SCLERODERMIA	
Coinvolgimento polmonare in corso di sclerosi sistemica.....	103
<i>P. Cipriani</i>	
Coinvolgimento cardiaco in corso di sclerosi sistemica.....	104
<i>S.L. Bosello</i>	
Coinvolgimento gastrointestinale in corso di sclerosi sistemica.....	105
<i>S. Bellando Randone, M. Matucci-Cerinic, S. Guiducci</i>	

VASCULITI

Vasculiti 2019-2020: Overview della letteratura.....	111
<i>C. Salvarani</i>	
Un caso di vasculite dei piccoli vasi.....	112
<i>L. Quartuccio, S. De Vita</i>	
Un caso di neuro-Behçet.....	113
<i>A. Carriero, P. Leccese</i>	

ARTROSI E MICROCRISTALLI

Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrosi.....	116
<i>M. Manara, A. Ariani, R.F. Caporali</i>	
Ruolo dell'ultrasonografia nella diagnosi delle artropatie microscristalline.....	119
<i>A. Iagnocco</i>	
È l'artrosi una malattia dell'osso?.....	121
<i>B. Frediani</i>	

CASI DIFFICILI

Lesioni cerebrali in una paziente affetta da lupus eritematoso sistemico: quali ipotesi diagnostiche?.....	123
<i>E. Bartoloni Bocci, A. Alunno, C. Perricone, G. Cafaro, E. Marcucci, A.F. Bonifacio, I. Riccucci, E. Bursi, S. Calvacchi, R. Gerli</i>	
Rhupus: una sfida terapeutica.....	128
<i>F.R. Spinelli, S. Mancuso, C. Garufi, F. Conti</i>	
L'artrite reumatoide sieronegativa: una diagnosi di esclusione.....	132
<i>S. Bugatti</i>	

SABATO 28 NOVEMBRE 2020**ARTRITE REUMATOIDE:
DALLA PREVENZIONE
ALLA TERAPIA PERSONALIZZATA**

La terapia dell'artrite reumatoide in fase pre-clinica (SIR 2020).....	135
<i>M. Govoni</i>	
La terapia di precisione nell'artrite reumatoide.....	139
<i>S. Alivernini</i>	
La terapia personalizzata nell'artrite reumatoide.....	140
<i>E.G. Favalli</i>	

DILEMMI IN REUMATOLOGIA

Anti-TNF e anti-IL-17 nell'impegno assiale delle spondiloartriti: uguali o diversi?.....	142
<i>S. D'Angelo, F. Atzeni</i>	
L'utilizzo dell'imaging nella diagnosi dell'arterite a cellule giganti.....	143
<i>C. Dejaco</i>	

REVIEW COURSE

L'infezione da SARS Cov-2: presente e futuro....	145
<i>M. Galli</i>	
Manifestazioni immuno-mediate dell'infezione da SARS Cov-2.....	146
<i>F. Conti</i>	
I farmaci anti-reumatici nella terapia della COVID-19.....	147
<i>C. Perricone, E. Bartoloni Bocci, G. Cafaro, R. Gerli</i>	
Malattia da COVID 19 nei pazienti con malattie reumatologiche.....	150
<i>C.A. Scirè</i>	

SESSIONI POSTER

1 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (1).....	153
2 • Artrite psoriasica e spondiloartriti sieronegative (2).....	180
3 • Artrite reumatoide (1).....	220
4 • Artrite reumatoide (2).....	245
5 • Artrosi e artriti da microcristalli, malattie metaboliche dello scheletro, dolore cronico e fibromialgia.....	272
6 • Casi difficili, innovazione tecnologica, l'influenza del genere nella cura delle malattie reumatiche.....	296
7 • Lupus eritematoso sistemico e sindrome da anticorpi antifosfolipidi.....	326
8 • Malattie autoinfiammatorie, reumatologia pediatrica.....	356
9 • Miositi e sindrome di Sjörger.....	368
10 • Miscellanea.....	394
11 • Sclerodermia.....	427
12 • Vasculiti.....	444
13 • COVID (1).....	463
14 • COVID (2).....	481
15 • Health professionals.....	509
16 • Associazioni pazienti.....	515

INDICE AUTORI	521
----------------------------	-----

MERCOLEDÌ 25 NOVEMBRE 2020

ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI SIERONEGATIVE

Moderatori: F. Ciccia (Palermo), C. Salvarani (Reggio Emilia)

- Dai subsets alla malattia psoriasica: to lump or split?
Relatore: R. Scarpa (Napoli)
- Il ruolo dello stress meccanico nell'eziopatogenesi delle forme assiali e periferiche
Relatore: E. Lubrano Di Scorpaniello (Campobasso)
- Laboratorio e spondiloartriti: dal presente al futuro
Relatore: A. Cauli (Cagliari)
- Danno strutturale nell'artrite psoriasica: differenze con l'artrite reumatoide
Relatore: A. Marchesoni (Milano)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

DAI SUBSETS ALLA MALATTIA PSORIASICA: TO LUMP OR SPLIT?

R. SCARPA

Reumatologia Università Federico II, Napoli

Nel caso dell'artrite psoriasica l'uso dei termini to lump o to split esprime due diverse filosofie di approccio ad un paziente che si presenti all'attenzione del reumatologo per questo problema clinico. Fino agli anni novanta l'espressione clinica di malattia era complessivamente riconducibile a due quadri essenziali:

- 1) la forma di *artrite definita* in presenza di psoriasi ed artrite;
- 2) la forma di "*artrite sine psoriasi*" in cui mancava l'impegno cutaneo e/o ungueale.

Successivamente, grazie ai criteri CASPAR (1), la seconda forma è stata riconosciuta come psoriasica a tutti gli effetti, se associabile ad una storia di psoriasi familiare.

Nel caso dell'artrite definita il dermatologo utilizzava prevalentemente terapie topiche riservando quelle sistemiche a casi selezionati. Tra queste ultime includeva l'impiego della ciclosporina che veniva utilizzata in massima sicurezza in quanto la somministrazione era circoscritta a brevi periodi anche ripetibili nel tempo (terapia rotazionale). Il reumatologo utilizzava quasi esclusivamente il methotrexate che talvolta riusciva a influenzare anche l'andamento della psoriasi. Meno frequente era l'impiego della leflunomide o della sulfasalazina ed eccezionale quello della ciclosporina il cui profilo di sicurezza, per trattamenti prolungati come sono solitamente quelli necessari in reumatologia, rimane il vero problema di questo farmaco.

Alla fine degli anni novanta l'introduzione degli inibitori del TNF cambiò le prospettive terapeutiche in quanto per la prima volta nella storia dell'artrite psoriasica avemmo a disposizione far-

maci efficaci sia sulla psoriasi che sull'artrite. Ciò portò nel 2006 alla nascita del concetto di *malattia psoriasica* (2). Oggi, a 15 anni da questa svolta storica, se analizziamo gli approcci riconducibili all'applicazione della filosofia del to lump o del to split, cogliamo significative differenze sia nella metodologia clinica di studio del paziente sia nel possibile risultato finale ottenibile con il nostro intervento diagnostico e consequenzialmente terapeutico. L'approccio to lump ci appare oggi logico ed anche strategico. È logico in quanto, in presenza di una terapia capace di controllare ambedue le componenti della malattia, è necessario affermare la necessità di un atteggiamento inclusivo che consideri un approccio specialistico congiunto alla malattia psoriasica. È poi strategico in quanto, interessando l'artrite solo il 30% dei pazienti psoriasici, un atteggiamento diagnostico e terapeutico to split potrebbe privare il paziente di una visione completa della sua condizione clinica, soprattutto nel caso di una componente reumatologica d'impatto clinico minimo (lombalgia, entesite isolata, mono-oligoartrite, osteoporosi).

BIBLIOGRAFIA

1. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, Marchesoni A, Mease P, Mielants H. Classification criteria for psoriatic arthritis: development of new criteria from a large international study. CASPAR Study Group. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2665-73.
2. Scarpa R, Ayala F, Caporaso N, Olivieri I. Psoriasis, psoriatic arthritis, or psoriatic disease? *J Rheumatol.* 2006; 33: 210-2.

IL RUOLO DELLO STRESS MECCANICO NELL'EZIOPATOGENESI DELLE FORME ASSIALI E PERIFERICHE

E. LUBRANO DI SCORPANIELLO

Cattedra di Reumatologia e U.O.C. Medicina Interna Ospedale Cardarelli, Università degli Studi del Molise, Campobasso

Le spondiloartriti (SpA) rappresentano un gruppo di patologie infiammatorie croniche caratterizzate dall'impegno delle articolazioni assiali e periferiche e dell'entesi, associate a manifestazioni extra-articolari e comorbidità. La patogenesi delle SpA comprende, secondo i modelli più recenti, l'interazione complessa tra fattori genetici, ambientali e immunologici ed è, ancora oggi, oggetto di attive ricerche. Negli ultimi anni, nuovi studi si sono concentrati sul potenziale ruolo dello stress biomeccanico e dei microtraumi a livello delle entesi nella patogenesi SpA e, in particolare, nelle spondiloartriti assiali (axSpA). I modelli animali hanno mostrato come lo stress meccanico e l'esercizio fisico a livello enteseale potrebbero contribuire allo sviluppo dell'infiammazione e alla neoformazione ossea, caratteristica tipica delle SpA, a livello enteseale ed articolare, portando all'attivazione del sistema immunitario innato ed al rilascio di citochine pro-infiammatorie. In particolare, la presenza di microtraumatismi condurrebbe all'attivazione di cellule linfocitarie residenti con con-

seguinte produzione di citochine dell'asse IL23/IL17 e mediatori legati ai processi di neoformazione ossea. Inoltre, indizi di un coinvolgimento dello stress biomeccanico nello sviluppo delle SpA sono presenti in diverse esperienze cliniche nei soggetti affetti da queste patologie. Lo scopo di questa relazione è quello di discutere le attuali evidenze sull'intrigante contributo dello stress biomeccanico alla patogenesi dell'infiammazione e della nuova formazione ossea, e di valutare e riflettere sul ruolo dell'esercizio fisico nel trattamento e nella gestione delle diverse forme cliniche di SpA, considerando sia gli effetti benefici che i possibili effetti paradossi.

BIBLIOGRAFIA

1. Perrotta F, Lories R, Lubrano E. To move or not to move: the paradoxical effect of physical exercise in axial spondyloarthritis. RMD open, 2021, accepted for publication.

LABORATORIO E SPONDILOARTRITI: DAL PRESENTE AL FUTURO

A. CAULI

Cagliari

Non pervenuto.

DANNO STRUTTURALE NELL'ARTRITE PSORIASICA: DIFFERENZE CON L'ARTRITE REUMATOIDE

A. MARCHESONI

U.O.C. Day Hospital di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

L'artrite psoriasica (APs) è stata per lungo tempo considerata una malattia simile, se non addirittura del tutto sovrapponibile, all'artrite reumatoide (AR). Negli anni 70 Moll e Wright (1) furono i primi a evidenziare che si trattava di due patologie completamente distinte e da allora si sono accumulate evidenze scientifiche ed esperienze cliniche che hanno confermato in maniera inconfutabile tale distinzione (Tabella I).

Entrambe interessano l'apparato locomotore, ma con meccanismi patogenetici, e di conseguenza manifestazioni cliniche, molto diverse. L'AR è una malattia autoimmune la cui manifestazione cardine è l'infiammazione della membrana sinoviale. L'APs è una malattia infiammatoria a genesi immunitaria che si estrinseca con flogosi a carico delle entesi. La manifestazione clinica principale dell'AR è l'artrite delle articolazioni periferiche che comporta dolore, tumefazione e limitazione funzionale delle sedi colpite e che può condurre a un danno tessutale caratterizzato da lesioni cartila-

ginee ed erosioni dell'osso subcondrale (danno catabolico). Anche nell'APs è frequente il riscontro di artrosinovite periferica, ma spesso le articolazioni infiammate presentano anche segni di flogosi delle entesi capsulari. In aggiunta si possono avere entesite a carico delle inserzioni tendinee, dattilite e spondilite. Per quanto riguarda il danno strutturale, questa malattia può comportare lesioni osteo-cartilaginee simili a quelle dell'AR, ma ciò che la caratterizza sono i fenomeni di neo-apposizione ossea (danno anabolico) (2). In uno studio sull'impatto di un farmaco anti-TNF sulla progressione del danno strutturale nell'APs è stato evidenziato che, con radiografia tradizionale, il 73% dei pazienti presentava erosioni, l'85% riduzione dello spazio articolare e 68% neo-formazione ossea (3). L'apposizione para-articolare di nuovo tessuto osseo è così tipica di questa malattia da essere stata inclusa nei criteri classificativi CASPAR di questa malattia (4).

In questo articolo vengono descritti gli aspetti cli-

Tabella I - Principali differenze tra artrite psoriasica ed artrite reumatoide.

Caratteristica	Artrite psoriasica	Artrite reumatoide
Patologia	Entesite	Sinovite
Tessuto target	Fibrocartilagine dell'entesi	Membrana sinoviale
Eziopatogenesi	Infiammazione	Autoimmunità
Immunità più rilevante	Innata	Mista
Associazione genetica	HLA di classe I, altre	HLA di classe II, altre
Fase pre-clinica	Entesite sub-clinica	Anticorpi
Manifestazioni cliniche	Entesite, artro-sinovite, dattilite, spondilite	Artro-sinovite
Danno strutturale tipico	Neo-formazione ossea	Erosione osteo-cartilaginea
Organi extra-articolari	Cute, intestino, uvea	Polmone, altri
Risposta a methotrexate	+	+++
Risposta ad anti-TNF	+++	+++
Risposta ad anti-IL23/17	+++	+
Risposta ad anti-IL6	+	+++

nici e radiografici del danno strutturale a carico delle strutture periferiche dell'APs e come questo si differenzi dall'AR.

Aspetti clinici e radiografici

Nell'APs la combinazione di fenomeni erosivi ed appositivi comporta una notevole varietà di manifestazioni cliniche da danno strutturale. Tra queste la più frequente è un aumento di dimensione delle articolazioni interfalangee prossimali (IFP) e distali (IFD) dovuto a neo-formazione ossea para-articolare. Le sedi colpite appaiono ingrossate, possono essere atteggiate in flessione e possono presentare una limitazione del movimento di flessione-estensione. La diagnosi differenziale di queste alterazioni non è con l'AR, ma con l'osteoartrosi (OA) che può essere clinicamente del tutto identica e può, comunque, co-esistere. È stato anche suggerito che le nodosità ossee da OA a APs abbiano una patogenesi simile e che, quindi, possa verificarsi un meccanismo di overlap tra le due patologie (5). La radiografia tradizionale può aiutare a distinguere queste due condizioni. Il riscontro di entesofiti para-articolari è, infatti, indicativo di PsA. Un altro possibile danno strutturale dovuto all'apposizione ossea è l'anchilosi articolare. Le sedi più colpite sono le IFD, seguite dalle IFP e dalle articolazioni di carpo e tarso. Non si verifica, invece, a livello delle grosse articolazioni. L'anchilosi completa non è, comunque, una manifestazione frequente, mentre sono più comuni le limitazioni funzionali. Nell'AR fenomeni di anchilosi ossea si possono avere a carico delle articolazioni del carpo e del tarso. Sono la conseguenza riparativa dei processi di erosione osteo-cartilaginea che, infatti, coesistono quasi sempre. La radiografia tradizionale consente spesso di distinguere l'anchilosi articolare delle due malattie, sia per le sedi interessate (le IFD, ad esempio, non sono quasi mai interessate nell'AR) che per la presenza di lesioni tipiche (apposizione ossea para-articolare per l'APs ed erosioni per l'AR). Nell'APs fenomeni appositivi si possono avere anche in assenza di apparenti deformazioni articolari. Piccoli entesofiti capsulari delle piccole articolazioni di mani e piedi sono di riscontro relativamente frequente, così come piccole deposizioni ossee sulle diafisi delle falangi distali dei piedi con un tipico aspetto a "barbetta". Queste lesioni hanno soprattutto una valenza diagnostica e solitamente non comportano danni funzionali. In contrasto, si possono avere limitazione funzionale ed atteggiamento in

flessione delle IFD e delle IFP anche in assenza di apparenti alterazioni ossee. Tali manifestazioni sono, probabilmente, dovute a fibrosi dei tessuti capsulari secondaria ad entesite.

Anche se con meccanismi patogenetici diversi, l'APs può, comunque, comportare fenomeni erosivi ossei con conseguente danno strutturale articolare. In questo senso, manifestazioni tipiche di questa malattia sono l'osteolisi dell'apice della falange distale, che alla radiografia assume un caratteristico aspetto a "ciuffo" ("tuft osteolysis"), e l'osteolisi di entrambi i capi articolari di IFD e IFP con aspetto a "penna nel cappuccio" ("pencil-in-cap"). Molto raramente si può avere un riassorbimento osseo delle falangi di tale entità da risultare in una vera e propria mutilazione del segmento di osso interessato. Come conseguenza le dita interessate si accorciano visibilmente assumendo un aspetto telescopico. La cosiddetta forma "mutilans" dell'APs è, per fortuna, quasi scomparsa e sta diventando appannaggio dei soli libri di testo. Abbastanza comune è, invece, il riscontro di sublussazioni, deviazioni laterali ed instabilità articolare delle piccole articolazioni di mani e piedi e di polsi e tarsi dovute a processi erosivi. Talvolta si possono osservare deviazioni della mano a colpo di vento, ossia alterazioni molto simili a quelle dell'AR. In tutti questi casi l'imaging, oltre a fornire elementi utili alla diagnosi differenziale, ben evidenzia le differenze intrinseche delle due malattie. Nell'APs, la radiografia tradizionale mostra, spesso, intorno o in vicinanza dell'erosione dei fenomeni di apposizione ossea, in alcuni sedi così peculiari da essere patognomoniche della malattia. È il caso delle piccole erosioni dell'angolo delle IFP e IFD che, circondate da neoformazione ossea assumono il tipico aspetto ad "orecchio di topo". Nell'AR le erosioni non sono circondate da neo-deposizione ossea, sono inizialmente localizzate nella sede di riflessione della membrana sinoviale e tendono ad avere un aspetto più distruttivo. Nella figura si possono notare le differenze del danno erosivo tra le due patologie.

Studi condotti con la micro-TC ad alta risoluzione delle metacarpo-falangee (MCP) hanno ben evidenziato le differenze delle alterazioni strutturali delle due malattie. Nell'APs le erosioni sono meno profonde, più piccole e tendono ad avere una forma a \bar{C} , mentre nell'AR l'aspetto è più spesso ad U. Inoltre nell'APs si riscontrano spesso mini-entesofiti disposti a corona intorno al capo articolare (6). Un riscontro interessante per la patogenesi



della malattia è che mini-entesofiti di questo tipo sono stati evidenziati in pazienti con psoriasi senza sintomi articolari molto più frequentemente che in soggetti normali (7).

A carico delle grosse articolazioni l'APs può comportare fenomeni sinovitici anche rilevanti, ma raramente si verifica danno strutturale. Quando accade si osserva soprattutto una riduzione dello spazio articolare da usura della cartilagine. Anche in questi casi si possono evidenziare apposizioni ossee para-articolari. In queste articolazioni sono possibili, ma rarissimi, fenomeni di osteolisi massiva a carico dei capi articolari.

Nell'ambito del danno strutturale periferico da APs vanno ricordate le lesioni che spesso si trovano nelle entesi tendinee. Il loro riscontro è frequente, soprattutto se si usano metodi di imaging più sensibili della radiografia tradizionale, in particolare l'ecografia. L'entesofita è di gran lunga l'alterazione più frequente, mentre le erosioni sono tipiche ma poco comuni. Neo-formazione ossea ed erosioni nelle entesi si possono riscontrare anche nell'AR, ma in misura significativamente inferiore (8). Pur essendo queste lesioni dei danni strutturali, è opportuno sottolineare che la loro presenza non comporta danni funzionali. Anche queste alterazioni sono state evidenziate in maniera significativamente maggiore in persone con psoriasi senza artrite che in soggetti sani (9).

Considerazioni conclusive

Nell'APs il danno strutturale periferico è dovuto a fenomeni sia anabolici che catabolici, a dif-

ferenza dell'AR, dove prevale il processo erosivo osteo-cartilagineo. La neo-formazione ossea è, quindi, caratteristica dell'APs e la sua ricerca con strumenti di imaging a livello articolare ed entesico può essere utile per la diagnosi. Questo danno strutturale può condurre a limitazione funzionale dell'articolazione interessata (fino all'anchilosi), ma il rapporto tra questo tipo di danno e disabilità del paziente non è mai stato oggetto di studi specifici. È stato, però, riportato che nell'APs l'apposizione ossea potrebbe, nel lungo termine, contribuire più dei fenomeni catabolici al danno articolare periferico globale (10).

Nonostante l'importanza che il danno strutturale appositivo riveste nell'APs, negli studi condotti sui farmaci utilizzati per il trattamento di questa malattia questo aspetto non è mai stato valutato. La misurazione della progressione del danno articolare è sempre stata effettuata solo sulla componente erosiva, esattamente come nell'AR. Anche lo strumento utilizzato per questa valutazione è lo stesso utilizzato nell'AR, ossia il metodo di Sharp-van der Heijde modificato con l'aggiunta delle IFD delle mani. Questo fatto è abbastanza sorprendente e sicuramente rappresenta un'importante "unmet need" nel campo del trattamento della PsA.

In conclusione, nell'APs l'insieme di alterazioni strutturali cataboliche ed anaboliche può comportare danni anatomici molto variegati e differenti da quelli dell'AR. Sono necessarie terapie in grado di prevenire la comparsa di queste alterazioni.

BIBLIOGRAFIA

1. Moll JMH, Wright V. Psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum.* 1973; 3: 55-78.
2. Marchesoni A, Caporali R, Lubrano E. Clinical implications of peripheral new bone formation in psoriatic arthritis: a literature-based review. *Clin Exp Rheumatol.* 2019; 37: 310-7.
3. Poggendorf RP, Wiell C, Boyesen P, et al. No overall damage progression despite persistent inflammation in adalimumab-treated psoriatic arthritis patients: results from an investigator-initiated 40-week comparative magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography trial. *Rheumatology.* 2014; 53: 746-56.
4. Taylor W, Gladman D, Helliwell P, et al. Classification criteria for psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54: 2665-73.
5. McGonagle D, Hermann GA, Tan AL. Differentiation between osteoarthritis and psoriatic arthritis: implications for pathogenesis and treatment in the biologic therapy era. *Rheumatology* 2015; 54: 29-38.
6. Finzel S, Engbrecht M, Engelke K, et al. A Comparative study of periarticular bone lesions in rheumatoid arthritis and psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 122-7.
7. Simon D, Faustini F, Kleyer A, et al. Analysis of periarticular bone changes in patients with cutaneous psoriasis without associated psoriatic arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75: 660-6.
8. Iagnocco A, Spadaro A, Marchesoni A, et al. Power Doppler ultrasonographic evaluation of enthesitis in psoriatic arthritis. A multi-center study. *Joint Bone Spine.* 2012; 79: 324-5.
9. Naredo E, Moller I, De Miguel E, et al. High prevalence of ultrasonographic synovitis and enthesopathy in patients with psoriasis without psoriatic arthritis: a prospective case control study. *Rheumatology.* 2011; 50: 1838-48.
10. Theander E, Husmark T, Lindqvist U, et al. The Swedish Early Psoriatic Arthritis (SWEPSA) Registry 5-year follow-up: slow radiographic progression with highest scores in male feet and in patients with baseline xray abnormalities. *Arthritis Rheum.* 2014; 66 (Suppl.): S682-3.

GIOVEDÌ 26 NOVEMBRE 2020

**COMUNICAZIONI ORALI:
LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
E SINDROME DI SJÖGREN**

Moderatori: M. Gerosa (Milano), R. Talarico (Pisa)

**VALUTAZIONE DEI FATTORI PREDITTIVI DI PROGNOSI SFAVOREVOLE
NELLA NEFRITE LUPICA: FOCUS SUI NUOVI PATHWAYS PATOGENETICI**

V. Varriano, C. Di Mario, L. Petricca, A. Paglionico, G. Vischini, M.R. Gigante, L. Bui,
G. Tanti, S. Costanzi, B. Tolusso, E. Gremese

Roma

**LA SINDROME DI SJÖGREN IN OVERLAP CON IL LES HA UN FENOTIPO
DIVERSO RISPETTO ALLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA:
RUOLO PATOGENETICO DEL LES CONCOMITANTE**

G. De Marchi, L. Quartuccio, G. Bacchetti, S. Zandonella Callegher, D. Colatutto, S. Gandolfo,
A. Zabotti, S. De Vita

Udine

**ECTOPIC LYMPHOID STRUCTURES (ELS) IN MINOR SALIVARY GLAND
BIOPSIES OF PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME:
FREQUENCY AND CLINICAL ASSOCIATIONS IN REAL LIFE PATIENTS**

G. Governato, F. Ferro, E. Elefante, G. Fulvio, S. Fonzetti, V. Donati, M. Mosca, C. Baldini

Pisa

**LA COESISTENZA DI TIROIDITE AUTOIMMUNE È ASSOCIATA
AD UNA FORMA MENO AGGRESSIVA DI SINDROME DI SJÖGREN?**

A.I. Celia, S. Colafrancesco, A. Gattamelata, R. Izzo, F. Giardina, L. Mastromanno,
C. Alessandri, F. Conti, R. Priori

Roma

**PREVALENZA DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NELLA SINDROME
DI SJÖGREN. DATI PRELIMINARI DALLO STUDIO EMERGE
(SJÖGREN SYNDROME INTERSTITIAL LUNG DISEASE).**

A. Manfredi¹, C. Vacchi¹, G. Cassone¹, V. Venerito², A. Carriero³, M. Biggioggero⁴, G.L. Erre⁵,
N. Capacci⁶, P. Tomietto⁷, F. Atzeni⁸, G. Della Casa¹, S. Cerri¹, F. Luppi⁹, C. Salvarani^{1,10},
M. Sebastiani¹

¹Modena, ²Bari, ³Potenza, ⁴Milano, ⁵Sassari, ⁶Roma, ⁷Trieste, ⁸Messina, ⁹Monza, ¹⁰Reggio Emilia

**RISCHIO DI FRATTURA IN PAZIENTI CON DIVERSE PATOLOGIE
CON O SENZA L'UTILIZZO DI GLUCOCORTICOIDI**

G. Adami, A. Fassio, A. Giollo, G. Orsolini, O. Viapiana, D. Gatti, M. Rossini

Verona

VALUTAZIONE DEI FATTORI PREDITTIVI DI PROGNOSI SFAVOREVOLE NELLA NEFRITE LUPICA: FOCUS SUI NUOVI PATHWAYS PATOGENETICI

V. VARRIANO¹, C. DI MARIO¹, L. PETRICCA², A. PAGLIONICO², G. VISCHINI³, M.R. GIGANTE², L. BUI⁴, G. TANTI¹, S. COSTANZI³, B. TOLUSSO², E. GREMESE^{1,2}

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - I.R.C.C.S., Roma; ³Istituto di Nefrologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - I.R.C.C.S., Roma; ⁴Istituto di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli - I.R.C.C.S., Roma

Scopo del lavoro. Valutazione dei fattori predittivi di prognosi renale sfavorevole in una coorte di pazienti affetti da nefrite lupica (NL) con focus sull'impatto dell'asse IL-17/IL-23 come nuovo pathway patogenetico.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 84 pazienti con NL con coinvolgimento renale in fase attiva all'esordio o durante recidiva di malattia. Per ogni paziente sono stati raccolti i parametri laboratoristici, immunologici e gli indici di attività di malattia al baseline (T0), al mese 6(T6), 12(T12), 24(T24) ed all'ultimo follow-up (FU). I pazienti sono stati sottoposti a biopsia renale ecoguidata per la definizione della classe istologica della nefrite secondo la classificazione ISN/RPS e degli indici di attività e di cronicità; per la valutazione dell'infiltrato infiammatorio interstiziale è stata utilizzata la classificazione di BANFF. In 37 pazienti con NL sono stati determinati i livelli plasmatici di IL-17 ed IL-23 al baseline con metodica ELISA.

Risultati. Il 73% dei pazienti con NL ha raggiunto un buon controllo della NL durante il tempo di osservazione. Dalla valutazione delle biopsie renali è emerso che il 77% dei pazienti con NL apparteneva alle classi III e IV; il 41.8% dei pazienti presentava un infiltrato interstiziale <5%, il 35.2% tra il 5% e il 25% e il 15.4% >25%. Il 35.2% dei pazienti con NL presentava almeno una positività per gli anticorpi anti fosfolipidi (APL+). Dallo studio dell'asse IL17/IL23 è emerso che i

livelli plasmatici medi di IL-17 e IL-23 erano 0.1 ± 0.2 pg/ml e 27.7 ± 9.1 pg/ml, rispettivamente. I pazienti con livelli plasmatici di IL-23 <25.9 pg/ml (AUC=0.265, p=0.03) raggiungevano una remissione precoce (al T6) in percentuale maggiore (72.2% vs 27.8%; p=0.04). Inoltre, livelli plasmatici di IL-23 > e/o =25.9 pg/ml risultavano associati ad un infiltrato interstiziale >5% ed allo sviluppo di proteinuria persistente. All'analisi univariata, un infiltrato interstiziale >5% e la presenza di APL risultavano associate ad un outcome renale peggiore in termini di remissione precoce (p<0.001 e p=0.03) rispettivamente) danno renale cronico (p<0.001 e p=0.03 rispettivamente). Infine, maggiori livelli plasmatici di IL-23 si associavano allo sviluppo di proteinuria persistente (p<0.01), recidiva renale (p=0.05) e insufficienza renale (p=0.06), non raggiungendo per quest'ultima la significatività statistica.

Conclusioni. L'infiltrato infiammatorio interstiziale e la positività degli APL rappresentano nel nostro studio i fattori prognostici più importanti associati ad outcome renale peggiore. Livelli di IL-23 elevati al baseline sono risultati essere un fattore prognostico sfavorevole ipotizzando il ruolo dell'asse IL-17/IL-23 come biomarker di un coinvolgimento renale più aggressivo.

Keywords: Nefrite lupica, Asse IL-17/IL-23, outcomes.

LA SINDROME DI SJÖGREN IN OVERLAP CON IL LES HA UN FENOTIPO DIVERSO RISPETTO ALLA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA: RUOLO PATOGENETICO DEL LES CONCOMITANTE

G. DE MARCHI, L. QUARTUCCIO, G. BACCHETTI, S. ZANDONELLA CALLEGHER, D. COLATUTTO, S. GANDOLFO, A. ZABOTTI, S. DE VITA

Clinica di Reumatologia, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Scopo del lavoro. Confrontare i pazienti con overlap Sindrome di Sjögren primaria (pSS)-LES con la pSS isolata, per individuare eventuali caratteristiche differenziali.

Materiali e Metodi. Abbiamo selezionato tutti i pazienti seguiti presso il nostro Centro con LES e sindrome secca. Abbiamo quindi analizzato le cartelle cliniche e successivamente sottoposto tutti i pazienti, previo consenso informato, a questionari validati per la sindrome secca, clinimetria (ESSDAI, ESSPRI, SLEDAI-2k), test di Schirmer I, scialometria non stimolata, ecografia delle ghiandole salivari maggiori con due score ecografici diversi (De Vita 1992; Omeract 2019), ed infine biopsia salivare minore qualora non eseguita. Abbiamo poi rifezionato i pazienti che soddisfacevano i criteri classificativi più recenti, sia per pSS che per LES. Anche la diagnosi clinica doveva supportare questa sovrapposizione tra le due patologie, escludendo clinicamente (golden standard) i falsi positivi per specificità non assoluta dei criteri classificativi stessi. Il gruppo di controllo era costituito da pazienti non selezionati affetti da pSS, con criteri classificativi positivi.

Risultati. Diciotto pazienti avevano una reale associazione tra pSS e LES e sono stati confrontati con 79 pazienti con sola pSS. Riguardo le manifestazioni pSS-relate, i pazienti pSS-LES erano contraddistinti da:

- 1) minore età all'esordio della pSS ($36,5 \pm 11,6$ anni nel LES-pSS versus $50,8 \pm 11,5$ nella pSS; $p < 0,001$);
- 2) minori alterazioni ecografiche valutate con entrambi gli score (score De Vita $p < 0,0001$; score Omeract $p = 0,002$);
- 3) minori alterazioni istopatologiche salivari ($p = 0,021$);

- 4) tendenza a minore incidenza di tumefazione parotidea persistente ($p = 0,180$);
- 5) minore prevalenza di linfadenopatia ($p = 0,002$);
- 6) minore prevalenza di impegno polmonare ($p = 0,036$);
- 7) meno frequente positività di FR e crioglobuline ($p = 0,008$ e $0,035$).

I pazienti pSS-LES presentavano tuttavia analogia secca oggettiva, soggettiva ed ESSPRI rispetto alla pSS. Infine, i pazienti pSS-LES presentavano una maggiore attività di malattia (pSS) calcolata mediante l'ESSDAI al basale e l'ESSDAI cumulativo (rispettivamente $p = 0,034$ e $0,006$).

Conclusioni. I pazienti con overlap tra pSS e LES presentano un fenotipo diverso, ed in sostanza meno severo, riguardo le manifestazioni pSS-relate. Il valore più alto di ESSDAI è inficiato dalla concomitanza del LES e quindi da una prima analisi non appare veritiero ed adeguato per valutare l'attività di malattia dei pazienti pSS-LES. Nella pSS-LES, rispetto alla pSS isolata, è minore la severità dell'impegno salivare infiammatorio e linfoproliferativo, istopatologico e morfologico, e sono meno frequenti i più importanti fattori predittivi di linfoma per la pSS (tumefazione parotidea persistente, crioglobulinemia, positività FR). La biologia della malattia pSS-LES appare quindi diversa, a supporto del fenotipo diverso. La concomitanza del LES gioca quindi, verosimilmente, un importante ruolo patogenetico e clinico. Queste osservazioni sono di notevole importanza per le indicazioni di terapia e follow-up e per l'interpretazione dei risultati dei trials clinici con nuovi farmaci sia in pSS che nel LES.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Lupus Eritematoso Sistemico, Overlap.*

ECTOPIC LYMPHOID STRUCTURES (ELS) IN MINOR SALIVARY GLAND BIOPSIES OF PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: FREQUENCY AND CLINICAL ASSOCIATIONS IN REAL LIFE PATIENTS

G. GOVERNATO¹, F. FERRO¹, E. ELEFANTE¹, G. FULVIO¹, S. FONZETTI¹, V. DONATI², M. MOSCA¹, C. BALDINI¹

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²U.O. Anatomia Patologica, AO.U.P. Pisa

Background/Purpose. The formation of ectopic lymphoid structures (ELS) in salivary glands of patients with primary Sjögren's syndrome has been increasingly reported. However, their frequency and clinical significance are still to be clarified. Aim of this study was to investigate the associations between ELS in minor salivary glands and pSS clinical, serological and ultrasonographic characteristics.

Methods. Consecutive patients undergoing a LSG for clinically suspected pSS were included in this study from January 2017 to January 2020. Demographic, clinical and serological data were collected. An expert pathologist evaluated the presence of ectopic lymphoid structures, defined as a densely packed dark zone and a less densely packed light zone in association with focal sialadenitis in otherwise normal glands. In addition the following histo-morphological parameters were also registered: glandular tissue areas, number of foci, and percentage of lymphocytic infiltration (area of lymphocyte infiltration/total assessed surface area).

Results. We included 267 patients with suspected pSS: out of them the diagnosis of pSS was confirmed in 123 (112 F:11 M, age 56±12 yrs). Anti-Ro/SSA were detected in 88/123 (71.5%) and anti-La/SSB in 30/123 (24.4%) pSS patients. The

ESSDAI (mean±DS) was 4.3±4.7 and the ESSPRI (mean±DS) 6±2. The mean surface area of the lip biopsies was 7.5±3.9 mm² and the mean focus score 1.6 ±1.3. Eighty-two (30.9%) of 267 biopsies were ELS-positive, with similar frequency in both genders. The frequency of anti-SSA/SSB antibodies was similar between ELS-positive and ELS-negative patients. The number of ELS significantly correlated with FS ($r=0.687$, $p=0.0001$), n° of Foci ($r=0.692$, $p=0.0001$) and percentage of lymphocytic infiltration ($r=0.733$, $p=0.0001$). ELS also slightly correlated with peripheral lymphocytes ($r=-0.201$, $p<0.05$) and with the following domains of the ESSDAI: lymphadenopathy ($r=0.194$, $p<0.05$), glandular ($r=0.193$, $p<0.05$), and biological ($r=0.218$, $p<0.05$). Ultrasonography of major salivary glands demonstrated more often pSS typical hypoechoic lesions in those patients with ELS (71.4% vs 43.2%, $p=0.006$).

Conclusions. ELS are quite common in minor salivary gland biopsy of pSS and seem to indicate a more severe glandular damage and a more aggressive extra-glandular disease active. Their search should be routinely performed in clinical practice to improve patients' stratification.

Keywords: Ectopic lymphoid structures, Sjögren's Syndrome, salivary glands.

LA COESISTENZA DI TIROIDITE AUTOIMMUNE È ASSOCIATA AD UNA FORMA MENO AGGRESSIVA DI SINDROME DI SJÖGREN?

A.I. CELIA, S. COLAFRANCESCO, A. GATTAMELATA, R. IZZO, F. GIARDINA, L. MASTROMANNO, C. ALESSANDRI, F. CONTI, R. PRIORI

Università La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. La tiroidite autoimmune (TA) è frequentemente associata alla sindrome di Sjögren (SS) e i pazienti affetti da SS e TA mostrano un fenotipo clinico attenuato rispetto ai pazienti affetti dalla SS isolata. I pazienti affetti da TA, inoltre, possano sviluppare xerostomia e xerofthalmia fino al 30% dei casi senza diagnosi di SS. Alla luce di queste evidenze non è chiaro se la SS e la TA siano differenti espressioni della stessa patologia o due entità nosologiche distinte. Lo scopo dello studio è valutare la prevalenza della TA in una coorte monocentrica di pazienti affetti da SS e definirne le caratteristiche clinico-sierologiche rispetto alla SS isolata.

Materiali e Metodi. Pazienti affetti da SS (criteri AECG) sono stati divisi in due gruppi: SS con TA (gruppo 1) e SS senza TA (gruppo 2). Il gruppo 1 è stato ulteriormente suddiviso in due gruppi a seconda della presenza (1a) o assenza (1b) degli anticorpi anti-Ro. Sono stati analizzati retrospettivamente: la presenza di celiachia concomitante, artralgie, coinvolgimento polmonare, porpora, linfoma, presenza di ANA, anti-Ro, anti-La, fattore reumatoide (FR), crioglobuline, leucopenia, ipergammaglobulinemia e confrontati tra i vari gruppi. Per l'analisi statistica sono stati utilizzati il Chi Square e il test di Fisher.

Risultati. Sono stati arruolati 516 pazienti (Gruppo 1=135, gruppo 2=381, gruppo 1a=96 e gruppo 1b=39) di cui 493 pazienti di sesso femminile (95%) con età media alla diagnosi 52 anni, durata media di malattia 10 anni. La prevalenza della

TA risultava essere del 26%. Nessun paziente del gruppo 1 aveva presentato linfoma riscontrato invece in 14 pazienti (3,7%) del gruppo 2. Anche le neoplasie non ematologiche risultavano più frequenti nei pazienti senza rispetto a quelli con TA ($p=0.058$). La presenza del FR era significativamente maggiore nel gruppo 2 rispetto al gruppo 1 ($p=0.006$). Al contrario, la celiachia era significativamente più frequente nei pazienti del gruppo 1 rispetto ai pazienti del gruppo 2 ($p=0.01$). Non sono state identificate altre differenze statisticamente rilevanti tra i due gruppi. Stratificando ulteriormente i pazienti con TA sulla base della presenza (gruppo 1a) o assenza (gruppo 1b) degli anti-Ro, gli ANA, il FR e l'ipergammaglobulinemia sono stati riscontrati con una maggior frequenza nel gruppo 1a rispetto al gruppo 1b ($p=0.0002$, $p=0.002$, $p=0.02$, rispettivamente).

Conclusioni. Il presente studio conferma la presenza di una malattia meno aggressiva nei pazienti affetti da SS con TA rispetto alla SS isolata. In particolare, i pazienti senza TA sviluppano più frequentemente linfomi ed altre neoplasie e presentano maggiormente una positività per FR. Sebbene sia noto che i pazienti affetti da SS con anti-Ro e FR possano avere una malattia più severa, nel sottogruppo di pazienti con SS associata a TA la presenza o meno dei suddetti anticorpi non sembra implicare differenze sostanziali.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Tiroidite autoimmune, Sindrome sicca.*

PREVALENZA DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NELLA SINDROME DI SJÖGREN. DATI PRELIMINARI DALLO STUDIO EMERGE (SJÖGREN SYNDROME INTERSTITIAL LUNG DISEASE).

A. MANFREDI¹, C. VACCHI¹, G. CASSONE¹, V. VENERITO², A. CARRIERO³, M. BIGGIOGGERO⁴, G.L. ERRE⁵, N. CAPACCI⁶, P. TOMIETTO⁷, F. ATZENI⁸, G. DELLA CASA¹, S. CERRI¹, F. LUPPI⁹, C. SALVARANI^{1,10}, M. SEBASTIANI¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena; ²Università di Bari; ³Ospedale San Carlo, Potenza;

⁴Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ⁵Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari; ⁶Università Cattolica di Roma;

⁷Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste; ⁸Università di Messina; ⁹Università Milano Bicocca, Monza;

¹⁰Azienda Ospedaliero-Universitaria Reggio Emilia

Introduzione. L'interstiziopatia polmonare (IP) è una fra le più severe manifestazioni d'organo della sindrome di Sjögren primitiva (SSP). Quando presente, la IP si associa ad una ridotta qualità di vita e condiziona la prognosi quoad vitam. Nonostante la sua rilevanza clinica, la prevalenza e l'incidenza della IP in corso di SSP (SSP-IP), come pure il suo reale impatto sulla mortalità, sono sconosciute e i pochi dati disponibili derivano da studi retrospettivi e su popolazioni limitate. Lo studio multicentrico "Sjögren syndroMe intERstitial lunG disease (EMERGE)" si prefigge per la prima volta lo scopo di valutare le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e prognostiche dei pazienti con SSP-IP in uno studio prospettico.

Scopo dello studio. Scopo dello studio è valutare i dati preliminari di prevalenza della IP in una casistica non selezionata di pazienti con SSP in una prima fase cross-sectional dello studio EMERGE.

Pazienti e Metodi. Tutti i pazienti affetti da SSP afferenti ai centri partecipanti in un periodo di un anno saranno valutati con uno stetoscopio digitale e un software capace di individuare con alta sensibilità e specificità la presenza di rantoli a velcro (VECTOR), virtualmente identificabili in tutti i pazienti con IP anche nelle fasi precoci di malattia e che possono pertanto essere sfruttati per identificare i pazienti da sottoporre a Tc del torace ad alta risoluzione (TCAR). In presenza di rantoli a velcro o di altri elementi sospetti per IP, come tosse o dispnea, verrà richiesta un TCAR. Per ogni paziente arruo-

lato verranno registrati i dati clinici e sierologici e, quando presente una IP, le prove di funzione respiratoria saranno monitorate ogni 6 mesi per valutare l'evoluzione della malattia polmonare.

Risultati preliminari. Dopo 3 mesi dall'inizio dello studio sono stati arruolati 186 pazienti (rapporto femmine/maschi 173/13, età media 65,9±12,5 anni, durata media di malattia 12,1±7,9 anni), anticorpi antinucleo (ANA) positivi 86%, anti-SSA 69,4%, anti-SSB 28,5%. La prevalenza della IP era del 18,3% (34 pazienti), di cui il 70,6% (24 pazienti) era sintomatico. Le diagnosi di IP e SSP coincidevano nel 47,1%. I pazienti con IP avevano un'età d'esordio della SSP più avanzata (61,7±13,6 vs 51,7±14,1, p=0.001) rispetto ai pazienti senza IP. Infine i pazienti con IP infine avevano una minore frequenza degli ANA (73,5% vs 88,8%; p=0,03) e degli anti-SSA (47,1% vs 74,3%; p=0,003) rispetto al resto della popolazione.

Conclusioni. I dati presentati, preliminari di uno studio multicentrico in corso, confermano che la IP è una manifestazione frequente in corso di SSP-IP, più tipica nei soggetti anziani e con una minore associazione con i tipici marker anticorpali. Considerato il possibile esordio precoce e la frequente assenza di marcatori anticorpali la SSP va tenuta in considerazione fra le possibili diagnosi differenziali delle interstiziopatie idiopatiche.

Keywords: Interstiziopatia polmonare, sindrome di Sjögren, prevalenza.

RISCHIO DI FRATTURA IN PAZIENTI CON DIVERSE PATOLOGIE CON O SENZA L'UTILIZZO DI GLUCOCORTICOIDI

G. ADAMI, A. FASSIO, A. GIOLLO, G. ORSOLINI, O. VIAPIANA, D. GATTI, M. ROSSINI

Università degli Studi di Verona, U.O.C. Reumatologia

Scopo del lavoro. L'obiettivo del presente lavoro è quello di valutare con un nuovo algoritmo il rischio di frattura associato rispettivamente all'utilizzo dei glucocorticoidi e alle patologie trattate. **Materiali e Metodi.** Abbiamo condotto un'analisi retrospettiva sul database del DeFRACalc79. Il DeFRACalc79 è un algoritmo per la stima del rischio fratturativo che tiene conto di numerosi fattori di

rischio, inclusi l'utilizzo di glucocorticoidi, la presenza di fratture femorali o vertebrali e non vertebrali né femorali oltre alla presenza di comorbidità (artrite reumatoide, artrite psoriasica, connettivite indifferenziata [UCTD], lupus eritematoso sistemico [LES], sclerosi sistemica, broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO], sclerosi multipla, malattie infiammatorie croniche intestinali [IBD],

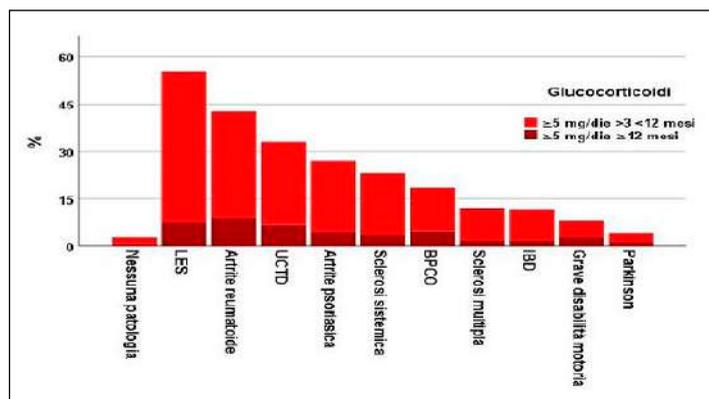


Figura 1 - Prevalenza dell'utilizzo di glucocorticoidi nella popolazione in analisi stratificata per patologie.

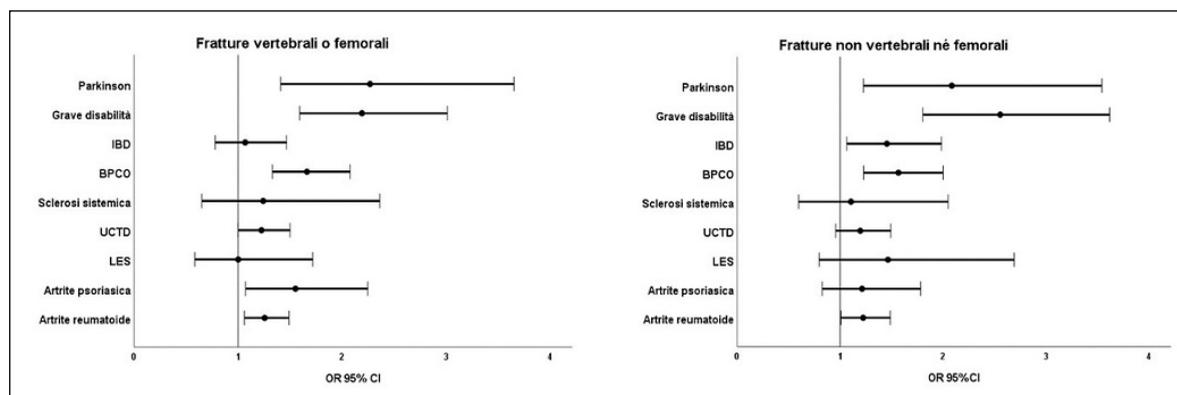


Figura 2 - Forest plot relativi al rischio di frattura in pazienti affetti da diverse patologie confrontati con controlli di pari età e BMD.

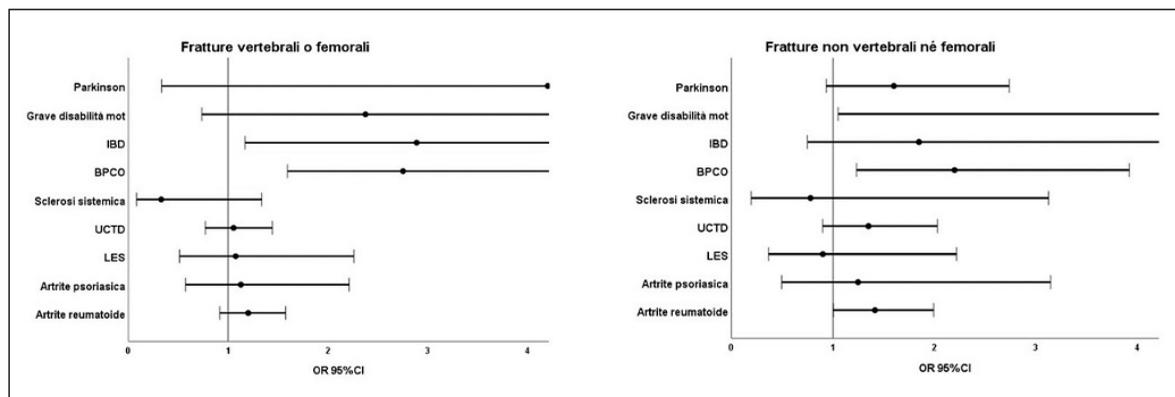


Figura 3 - Forest plot relativi al rischio di frattura in pazienti affetti da diverse patologie confrontati con controlli di pari età e BMD, esclusi i pazienti che assumevano glucocorticoidi.

grave disabilità motoria, diabete, Parkinson e HIV). Abbiamo generato gruppi di pazienti matchati per età e T-score tramite propensity score matching. Abbiamo eseguito un'analisi di sensitività eliminando dall'analisi tutti i pazienti utilizzatori di glucocorticoidi ≥ 5 mg/die per ≤ 3 mesi.

Risultati. 59950 donne di età 65,1 anni (DS 11,0), T-score femorale di -2,16 (DS 0,94) e T-score alla colonna lombare di -2,50 (DS 1,15) sono state incluse nell'analisi. 13.546 aveva comorbidità: 3114 (23,0%) diabete mellito; 3008 (22,2%); artrite reumatoide; 1910 (14,1%) UCTD; 1614 (11,9%) BPCO; 942 (7,0%) IBD; 794 (5,9%) grave disabilità motoria; 703 (5,2%) artrite psoriasica; 412 (3,0%) Parkinson; 294 (2,2%) LES; 277 (2,0%) sclerosi sistemica; 243 (1,8%) sclerosi multipla; 235 (1,7%) HIV. In figura 1 è mostrata la prevalenza di utilizzo di glucocorticoidi nelle diverse patologie. L'assunzione di glucocorticoidi ≥ 5 mg/die ≥ 3 mesi (a parità di età e di T-score femorale e lombare) era correlata con la presenza di fratture vertebrali (aOR 1,5 95% CI 1,3-1,7) ma non con le fratture non vertebrali non femorali (aOR 1,0 95%

CI 0,9-1,2) mentre l'assunzione per ≥ 12 mesi era associata con ogni tipo di frattura (aOR 1,3 95% CI 1,2-1,3 e 1,3 95% CI 1,1-1,8). In figura 2 e figura 3 sono mostrati gli ORs per la presenza di fratture vertebrali o femorali e non vertebrali né femorali. Le patologie associate ad un aumentato rischio di frattura, anche in assenza di glucocorticoidi, erano l'artrite reumatoide, la BPCO e la grave disabilità per le fratture non vertebrali e non femorali e la BPCO e le IBD per le fratture vertebrali o femorali.

Conclusioni. A livello della popolazione l'assunzione di glucocorticoidi è tuttora frequente, in particolare in pazienti con malattie reumatiche, e si associa ad un aumentato rischio di fratture, sia vertebrali che non vertebrali. Anche in assenza di glucocorticoidi l'artrite reumatoide, la BPCO e la grave disabilità motoria rimangono condizioni a rischio per le fratture non vertebrali e non femorali mentre la BPCO e le IBD lo rimangono per le fratture vertebrali o femorali.

Keywords: Fratture, Osteoporosi, Glucocorticoidi.

**COMUNICAZIONI ORALI:
COVID E L'INFLUENZA DEL GENERE
NELLE MALATTIE REUMATICHE**

Moderatori: C.F. Selmi (Rozzano, MI), F.R. Spinelli (Roma)

**COVID-19 NELLE MALATTIE REUMATICHE IN ITALIA:
PRIMI RISULTATI DAL REGISTRO ITALIANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA
DI REUMATOLOGIA (CONTROL-19)**

C.A. Scirè^{1,2}, G. Carrara¹, A. Zanetti¹, G. Landolfi¹, C.B. Chighizola¹, A. Alunno³, L. Andreoli⁴, R. Caporali¹, R. Gerli³, G.D. Sebastiani⁵, G. Valesini⁵, L. Sinigaglia¹

¹Milano, ²Ferrara, ³Perugia, ⁴Brescia, ⁵Roma

**IMPACT OF BIOLOGICAL AND TARGETED THERAPY ON THE INCIDENCE
AND SEVERITY OF COVID-19 IN A LARGE COHORT OF ITALIAN
RHEUMATIC PATIENTS**

G. Maioli¹, E.G. Favalli¹, S. Monti², S. Balduzzi², R. Caporali¹, C. Montecucco²

¹Milano, ²Pavia

**TELEMEDICINE AT THE TIME OF COVID-19 PANDEMIC:
THE EXPERIENCE WITH RA PATIENTS TREATED WITH JAK-INHIBITORS**

C. Garufi, F.R. Spinelli, S. Mancuso, F. Ceccarelli, R. Bianco, F. Conti

Roma

**IL RUOLO DI IL-6 NELLA CARATTERIZZAZIONE DELLA SINDROME
IPERINFIAMMATORIA DA COVID-19: RISULTATI DI UNO STUDIO
MONOCENTRICO SULL'EFFICACIA DI TOCILIZUMAB VERSO LO STANDARD
DI CURA**

A. Sonaglia, E. Treppo, D. Colatutto, M. Binutti, G. Del Frate, V. Manfrè, R. Agarinis, S. Zandonella Callegher, I. Giovannini, M. Fabris, D. Pecori, M. Peghin, C. Tascini, S. De Vita, L. Quartuccio

Udine

**HEALTH ASSESSMENT IN FEMALE PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS:
FOCUS ON REPRODUCTIVE SPHERE**

E. De Martino, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, P. Triggianese, R. Perricone

Roma

**ALLATTAMENTO TRA LE DONNE AFFETTE DA MALATTIE REUMATICHE:
DATI DELLO STUDIO P-RHEUM.IT**

S. Panaro¹, M.C. Gerardi¹, L. Andreoli¹, A. Tincani¹, F. Franceschini¹, M.G. Anelli², S. Bellando Randone³, A. Brucato⁴, V. Canti⁴, R. Caporali⁴, C.B. Chighizola⁴, M.S. Chimenti⁵, G. Crepaldi⁶, G. Cuomo⁷, M. Cutolo⁸, M.S. Cutro⁹, S. D'Angelo⁹, F. Danzo⁴, R. De Lorenzo⁴, G. Del Sordo, M. Gerosa⁴, S. Guiducci³, M. Govoni¹⁰, F. Iannone², A. Iuliano⁴, C. Lomater⁶, M. Matucci-Cerinic³, M. Mosca¹¹, M. Nivuoari³, M. Padovan¹⁰, S. Paolino⁸, G. Pazzola, R. Perricone⁵, C. Picchi, E. Praino³, V. Ramoni¹⁵, P. Rovere-Querini⁴, C. Salvarani^{12,16}, L. Santo¹³, G.D. Sebastiani⁵, F. Serale¹⁴, C. Tani¹¹

¹Brescia, ²Bari, ³Firenze, ⁴Milano, ⁵Roma, ⁶Torino, ⁷Napoli, ⁸Genova, ⁹Potenza, ¹⁰Ferrara, ¹¹Pisa,

¹²Reggio Emilia, ¹³Barletta, ¹⁴Cuneo, ¹⁵Pavia, ¹⁶Modena

COVID-19 NELLE MALATTIE REUMATICHE IN ITALIA: PRIMI RISULTATI DAL REGISTRO ITALIANO DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA (CONTROL-19)

C.A. SCIRÈ^{1,2}, G. CARRARA¹, A. ZANETTI^{1,3}, G. LANDOLFI¹, C. CHIGHIZOLA⁴, A. ALUNNO⁵, L. ANDREOLI⁶, R. CAPORALI⁷, R. GERLI⁵, G.D. SEBASTIANI⁸, G. VALESINI⁹, L. SINIGAGLIA¹⁰

¹Epidemiology Research Unit, Italian Society for Rheumatology, Milano; ²Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences, University of Ferrara; ³Department of Statistics and Quantitative Methods, Division of Biostatistics, Epidemiology and Public Health, University, Milano; ⁴Experimental Laboratory of Immunological and Rheumatologic Researches, San Luca Hospital, IRCCS Istituto Auxologico, Milano; ⁵Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; ⁶Rheumatology and Clinical Immunology Unit, ASST Spedali Civili; Department of Clinical and Experimental Sciences, University, Brescia; ⁷Department of Clinical Sciences and Community Health, University of Milan, ASST Pini CTO; ⁸Rheumatology Unit, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; ⁹Rheumatology, Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University of Rome; ¹⁰President of the Italian Society of Rheumatology, Italian Society for Rheumatology, Milano

Scopo del lavoro. L'Italia è stato uno dei primi paesi significativamente colpiti dall'epidemia di coronavirus 2019 (COVID-19). La Società Italiana di Reumatologia ha prontamente lanciato una raccolta di dati retrospettiva e anonima per monitorare COVID-19 nelle malattie reumatologiche (RMD): il database di sorveglianza CONTROL-19.

Materiali e Metodi. CONTROL-19 include pazienti con RMD e infezione sindrome respiratoria acuta grave coronavirus 2 (SARS-CoV-2) accertata mediante diagnosi molecolari, fino al 3 maggio 2020. La raccolta dei dati include i dati demografici, storia clinica (generale e relativa a RMD), le caratteristiche e i trattamenti per la RMD, le caratteristiche, i trattamenti e gli esiti relativi a COVID-19. L'esito principale analizzato è stata la

misura combinata di ricovero in unità di terapia intensiva/ ventilazione meccanica/morte.

In questa analisi, riportiamo i primi dati descrittivi dal registro CONTROL-19. L'associazione tra i trattamenti per la RMD e l'esito del COVID-19 è stato analizzato mediante modelli logistici crudi e aggiustati e i risultati presenti come odds ratios (OR) e intervallo di confidenza al 95%.

Risultati. Sono stati inclusi 232 pazienti (36% erano maschi), principalmente anziani (media [DS], 62,2 [13,9] anni), in terapia con corticosteroidi (51,7%), e multimorbilità (mediana comorbilità 2 [1-3]). L'artrite reumatoide rappresentava la malattia più frequente (34,1%), seguita da spondiloartriti (26,3%), connettiviti (21,1%) e vasculiti (11,2%). La maggior parte dei casi aveva una malattia attiva (69,4%). La presentazione clinica di

Tabella 1 - Farmaci per malattie reumatiche prima della diagnosi COVID-19 e rischio di terapia intensiva o ventilazione meccanica o morte.

	Odds Ratio grezzi [95%IC]		Odds Ratio aggiustati [§] [95%IC]	
	No DMARD	reference	reference	reference
b/ts DMARD monoterapia	0.29[0.09-0.87]	0.031	0.50[0.13-1.81]	0.298
cs-DMARD monoterapia	0.54[0.22-1.37]	0.188	0.62[0.20-1.97]	0.419
b/ts DMARD + cs-DMARD	0.59[0.19-1.74]	0.342	0.97[0.22-4.22]	0.970
Idrossiclorochina	1.16[0.50-2.48]	0.716		
FANS	0.57[0.19-1.46]	0.278		
No prednisone			reference	
prednisone 1-9 mg/die	3.05[1.50-6.45]	0.003	1.73[0.68-4.43]	0.244
prednisone >10 mg/die	2.45[0.78-7.06]	0.107	1.60[0.40-5.86]	0.488

[§]aggiustato per sesso, età >65, comorbilità (cardiovascolari, polmonari, diabete)

COVID-19 era tipica, con sintomi sistemici (febbre e astenia) e sintomi respiratori. L'esito complessivo del COVID-19 è risultato stato grave, con alte frequenze di ricovero ospedaliero (69,8%), supporto respiratorio (ossigeno (55,7%), ventilazione non invasiva (20,9%) o ventilazione meccanica (7,5%), e 19%% di decessi. I pazienti in terapia con farmaci di fondo biologici e non hanno dimostrato un aumento significativo del rischio di ricovero/ventilazione meccanica/morte dell'unità di terapia intensiva.

Conclusioni. Nonostante questa prima analisi includa principalmente i casi più gravi, i risultati supportano la validità della raccolta dati e non evidenziano dei segnali di incremento del rischio di esito negativo dei pazienti reumatologici in terapia con farmaci di fondo, in particolare b-/ts-DMARDs.

Keywords: *COVID-19, Malattie reumatiche, Studio di popolazione.*

IMPACT OF BIOLOGICAL AND TARGETED THERAPY ON THE INCIDENCE AND SEVERITY OF COVID-19 IN A LARGE COHORT OF ITALIAN RHEUMATIC PATIENTS

G. MAIOLI¹, E.G. FAVALLI¹, S. MONTI², S. BALDUZZI², R. CAPORALI^{1,3}, C. MONTECUCCO^{2,4}

¹Division of Clinical Rheumatology, ASST Gaetano Pini-CTO Institute, Milano; ²Rheumatology Department, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ³Department of Clinical Sciences & Community Health, Università degli Studi di Milano; ⁴Università degli Studi di Pavia

Objectives. To assess the impact of biological and targeted synthetic anti-rheumatic drugs on the incidence and clinical course of novel coronavirus disease (COVID-19) among patients with autoimmune rheumatic disorders in comparison to the general population. Behavioural changes and adherence to therapy during the pandemic outbreak were also detected.

Methods. A cross-sectional survey was conducted in the period between 25th February and 10th April 2020 including all patients followed at two referral rheumatology centers in Lombardy. Data on diagnosis of COVID-19 (identified by nasopharyngeal swab [NPS]), signs and symptoms of viral infection, contacts with known COVID-19 cases, adoption of preventive measures, changes in disease activity and management, were collected.

Results. Study population included 955 rheumatic patients, mostly (95.8%) diagnosed with inflammatory arthritis (rheumatoid arthritis 531, psoriatic arthritis 203, spondyloarthritis 181), 1.8% with connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus 13, systemic sclerosis 3, Sjögren syndrome 2), and 2.5% with other autoimmune/autoinflammatory diseases. Mean age was 53.7 years, 64.7% were females. Six cases (4 females) of COVID-19 were observed in our cohort with

an incidence of 0.62%, comparable with that observed in the general population (0.66%; $p=0.92$). In addition, 144 patients (who had no access to NPS) reported symptoms of respiratory viral infection. No severe complications, deaths, or admission to intensive care units occurred. The ongoing treatment with ts/bDMARDs was discontinued in all confirmed cases; overall 93.2% of the patients continued the therapy and 90.6% adopted precautions to prevent the contagion. Only 5.4% of patients experienced a worsening in disease activity during the investigated period (all of them had stopped or reduced the dosage of the disease-modifying therapy).

Conclusions. In our cohort, the incidence of COVID-19 infection was consistent with the general population. No severe cases or deaths were observed. Adherence to therapy during the COVID-19 outbreak has proven safe and necessary to minimize disease activity flares. Furthermore, surveillance and rigorous application of preventive measures are fundamental for rheumatic patients management.

Keywords: COVID-19, Biologic drugs, Rheumatic diseases.

TELEMEDICINE AT THE TIME OF COVID-19 PANDEMIC: THE EXPERIENCE WITH RA PATIENTS TREATED WITH JAK-INHIBITORS

C. GARUFI, F.R. SPINELLI, S. MANCUSO, F. CECCARELLI, R. BIANCO, F. CONTI

Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Study Aim. The spread of COVID-19, the lockdown, the limited access to care reevaluated the role of tele-consultation and self-assessment. Our aim was to evaluate in a cohort of Rheumatoid Arthritis (RA) patients treated with JAK-inhibitors (JAKi):

- 1) the self-assessed disease activity during lockdown, compared with the last in-person visit;
- 2) the lockdown impact on fatigue, anxiety and depression;
- 3) the prevalence of Cov-19 symptoms.

Methods and Materials. We enrolled RA patients treated with baricitinib or tofacitinib. At baseline (BL) and follow-up we collected: patients' demographic and clinical data, composite disease activity indices (CDAI, DAS28CRP), patients' global assessment (PGA), visual analogue scale (VAS) for pain, FACIT questionnaire (functional assessment of chronic illness therapy), and a self-rating scale for disease impact on anxiety and depression

(Zung-A and Zung-D). Patients were instructed on how to perform self-assessment through video-material and fulfilled the online form of the "Rheumatoid Arthritis Impact of Disease" (RAID) and the "RA Disease Activity Index" (RADAI) for RA self-assessment. To capture the pandemic effect, we compared patients in different disease status (remission, low, moderate and high-disease activity) at the last in-person visit (preCoV) through the DAS28CRP and CDAI, to the tele-health visit (THV) assessment, measured by the RAID. BL and pre-CoV ZUNG-A, ZUNG-D, FACIT questionnaires were compared with the online results during the pandemic. Exposure to SARS-CoV-2, tests and symptoms of Covid-19 were recorded. Data were expressed as mean±standard deviation or median (IQR) according to distribution. Wilcoxon and Chi-square tests were used. P values <0.05 were considered significant.

Results. Table A summarizes demographic and

Table A - Demographic and clinical data of RA patients at baseline.

Number of patients	47
F:M	39:8
Age (mean ± SD), years	58.19 ± 11.92
Duration of the disease (mean ± SD), months	153.5 ± 112.7
Follow up, Median (IQR)	12 (9)
Patients treated with tofacitinib, n (%)	20 (42.5)
Patients treated with baricitinib, n (%)	27 (57.4)
DAS28-CRP, Median (IQR)	4.66 (1.21)
CDAI, Median (IQR)	22 (11.75)
SDAI, Median (IQR)	22.6 (13.85)
FR positivity, n (%)	19/34 (55.88)
ACPA positivity, n (%)	19/34 (55.88)
Previous csDMARDs, n (%)	47/47 (100)
Previous bDMARDs, n (%)	32/44 (72.72%)
Monotherapy, n (%)	24 (51.06%)
Therapy in combination with MTX, n (%)	21 (44.68%)

Table B - Patients status according to DAS28-CRP, CDAI and RAID scores.

DISEASE ACTIVITY		BL	pre-CoV	THV
		N (%)	N (%)	N (%)
REMISSION	DAS28-CRP	0 (0%)	21 (48.83%)	15 (31.91%)
	CDAI	0 (0%)	10 (22.72%)	
	RAID			
LOW DISEASE	DAS28-CRP	1(2.12%)	9 (20.93%)	7 (14.89%)
	CDAI	7(14.89%)	23 (52.27%)	
	RAID			
MODERATE	DAS28-CRP	33 (70.21%)	12 (27.90%)	13 (27.65%)
	CDAI	17 (37.17%)	8 (18.18%)	
	RAID			
HIGH	DAS28-CRP	13 (27.65%)	1 (2.32%)	12 (25.53%)
	CDAI	23 (48.93%)	3 (6.81%)	
	RAID			

Table C - PROs assessment at baseline and during the follow-up.

	BL	PreCoV	THV
GH	70 (30)	20 (49.5) *	45 (45) **#
VAS pain	70 (28)	25 (45.5) ***	40 (48.5) ****##
Zung A	37 (9)	37 (10.2)	35 (14) [§]
Zung-D	39 (17)	39 (13) ^{§§}	38 (12)
FACIT	11.5 (17.25)	8 (19.5)	7(15)

*p<0.0001 vs BL; **p<0.001 vs BL; #p = 0.0174 vs preCoV; ***p<0.001 vs BL;

****p<0.0001 vs BL; ##p = 0.04 vs preCoV; § p = 0.02 vs BL, §§ p0.03 vs BL

Data expressed as median (IQR)

CDAI = clinical disease activity index; DAS28-CRP = disease Activity Score 28; CRP = C-Reactive Protein; SDAI=simple disease activity index; RF= rheumatoid factor; ACPA= anti-citrullinated protein antibodies; csDMARDs= conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs; bDMARDs= biological disease modifying antirheumatic drugs; MTX= methotrexate; RAID= Rheumatoid Arthritis Impact of Disease; THV = tele-health visit; BL = baseline; PROs = patient-reported outcomes; BL = baseline; THV = tele-health visit; GH= global health status; VAS visual analogue scale-pain; ZUNG-A= Zung self-rating anxiety scale; ZUNG-D= Zung self-rating depression scale; FACIT= functional assessment of chronic illness therapy fatigue subscale.

baseline clinical characteristics of the 47 enrolled patients. The median time-lapse between the pre-CoV visit and the THV was 12 (IQR 4) weeks. DAS28CRP and CDAI significantly decreased from BL to pre-CoV visit. During the last in-person visit 21 (48.83%) patients were in remission, 9 (20.93%) in low disease activity; according to the RAID 15 (31.91%) and 7 (14.89%) patients were respectively in remission and low disease activity during the THV (Table B). PGA and pain significantly decreased from BL to pre-Cov visit, but significantly worsened during the lockdown (Table C). FACIT significantly improved from BL to preCoV visit, remaining stable during THV. At THV, we detected a significant improvement

Table D - JAK-inhibitors safety - COVID-19 symptoms.

Direct exposure to Covid-19 n (%)	Nasopharyngeal swab/serological test Sars_CoV2 n (%)	Two or more symptoms n (%)	Only one symptom n (%)
1 (2.12%)	3 (6.38%)	6 (12.76%)	4 (8.51%)

Symptoms recorded: cough, fever, chest pain, sore throat, dyspnea, gastrointestinal symptoms, ageusia, anosmia

of anxiety from BL measured by Zung-A and a tendency to lower depression scores compared to BL. JAKi showed a good safety profile considering COVID-19 symptoms.

Conclusions. This is the first study on virtual assessment in RA patients treated with JAKi. The unique social experiment of the pandemic impaired the clinical response already achieved before the lockdown, without affecting the perception of fatigue. We observed an improvement in the anxiety and depression scores, even if evaluated during the pandemic, compared to BL.

Keywords: Telemedicine, Jak-inhibitors, Rheumatoid arthritis.

IL RUOLO DI IL-6 NELLA CARATTERIZZAZIONE DELLA SINDROME IPERINFIAMMATORIA DA COVID-19: RISULTATI DI UNO STUDIO MONOCENTRICO SULL'EFFICACIA DI TOCILIZUMAB VERSO LO STANDARD DI CURA

A. SONAGLIA, E. TREPPO, D. COLATUTTO, M. BINUTTI, G. DEL FRATE, V. MANFRÈ, R. AGARINIS, S. ZANDONELLA CALLEGHER, I. GIOVANNINI, M. FABRIS, D. PECORI, M. PEGHIN, C. TASCINI, S. DE VITA, L. QUARTUCCIO

Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine

Scopo. Circa il 5% dei pazienti con infezione da coronavirus 2019 (COVID-19) sviluppa una polmonite potenzialmente letale, che si verifica nel contesto della cosiddetta tempesta citochinica. I trattamenti anti-citochine sono in fase di valutazione, ma la selezione ottimale dei pazienti da trattare resta poco chiara: l'obiettivo dello studio è focalizzato su questo aspetto.

Materiali e Metodi. Tra il 29 febbraio e il 6 aprile 2020, 111 pazienti ospedalizzati per polmonite COVID-19 sono stati valutati in uno studio retrospettivo monocentrico. I pazienti sono stati divisi in due gruppi: 50 casi severi con caratteristiche prognostiche sfavorevoli, tra cui livelli aumentati di PCR e IL-6 sierica, trattati con tocilizumab (TOCI), e 69 pazienti meno severi trattati con lo standard di cura per quel momento (SOC). È stata fatta anche una sotto-analisi in 24 pazienti trattati con tocilizumab, per i quali erano disponibili i campioni di siero prima e subito dopo l'infusione.

Risultati: Al basale, il gruppo TOCI mostrava livelli significativamente maggiori di infiammazione sistemica, come emerso dalla differenza nei livelli di PCR [mediana 102.6 (47.8-180.7) vs 24.1 (7.3-72.6) mg/L, $p < 0.0001$] e di IL-6 [mediana 66 (41.5-135) vs 21 (10.5-34.5) pg/mL, $p < 0.0001$]. Anche LDH [mediana 619 (472-904) vs 442 (375-577) UI/L, $p = 0.0002$] e CK [mediana 153 (88-341.7) vs 93 (57-146) UI/L, $p = 0.002$] sono risultati significativamente più alti nei TOCI al basale. Infine, TOCI ha mostrato al basale anche una conta linfocitaria significativamente inferiore

[mediana 690 (495-1025) vs 940 (760-1195) cell/microL, $p = 0.0003$]. Il decorso è stato complessivamente buono e si sono osservati solo 6 decessi. Nel sottogruppo di 24 pazienti in cui l'IL-6 è stata testata 24-48 ore prima ed entro 48 ore dall'infusione di tocilizumab, si è valutato l'andamento dei suoi livelli in relazione alla sopravvivenza. Dopo l'infusione si osservava generalmente un aumento di IL6. 18/24 pazienti sono stati dimessi, 6/24 sono deceduti. Non vi erano differenze clinico-laboratoristiche tra i due sottogruppi al basale, inclusi i livelli di IL-6. Al contrario, i livelli sierici di IL-6 dopo tocilizumab erano significativamente maggiori nei deceduti rispetto ai sopravvissuti [2398.5 (430.5-9372) pg/ml rispetto a 290.5 (58.5-1305.5) pg/ml, $p = 0.022$]. Il minor aumento di IL6 post-tocilizumab ha mostrato una buona capacità predittiva di sopravvivenza (AUC 0,815 IC 95% 0,63-0,99, $p = 0,02$).

Conclusioni. Livelli più elevati di infiammazione sistemica, di LDH e più marcata linfopenia hanno caratterizzato i TOCI rispetto ai SOC. La misurazione ripetuta dei livelli di IL-6 prima e dopo tocilizumab può risultare di grande aiuto nell'identificare i pazienti da trattare con tocilizumab (IL6 basale) ed a predire la risposta ad esso (entità dell'aumento di IL6). È quindi ipotizzabile la somministrazione di una dose superiore o ripetuta di tocilizumab nei pazienti a prognosi di peggiore risposta.

Keywords: COVID-19, Tocilizumab, Interleuchina 6.

HEALTH ASSESSMENT IN FEMALE PATIENTS WITH SPONDYLOARTHRITIS: FOCUS ON REPRODUCTIVE SPHERE

E. DE MARTINO, M.S. CHIMENTI, P. CONIGLIARO, P. TRIGGIANESE, R. PERRICONE

Università Tor Vergata, Roma

Background. Spondyloarthritis (SpA) patients experience a decreased quality of life due to social, emotional and relational life impairment in addition to pain, fatigue and joint damage. Sexual dysfunction (SD) is often neglected although articular and extra-articular manifestations of the disease can decrease sexual life. Data available on SD in SpA patients are poor and primarily focus on male ankylosing spondylitis patients.

Objectives. To evaluate, in a group of female SpA patients, the presence of SD and to estimate the correlation between disease activity and sexual activity.

Methods. 52 female SpA patients, including Psoriatic Arthritis (PsA), Enteropathic SpA (IBD-SpA) and undifferentiated SpA (un-SpA) and 50 healthy controls (HC) were administered the

Female Sexual Function Index (FSFI) questionnaire for the analysis of SD, defined by a score lower than 26.55. Disease activity was evaluated through DAPSA and BASDAI and functional status through SpA-HAQ and BASFI.

Results. Demographic and clinical features of patients are described in Table I. There was a trend for a significantly greater proportion of SD in the patients (11 cases, 21%) than the controls (4 cases, 8%) ($p=.06$), respectively in 23% of PsA patients, 25% of IBD-SpA patients, 11% of un-SpA patients. Mean scores on the FSFI were lower for the total SpA group ($p=.02$), compared to HC although this difference was significant only for the PsA group, $p=.01$ (Figure 1). Among the items of the questionnaire, questions regarding sexual desire, lubrication and discomfort gained statistical-

Table I - Clinical characteristics of patients and healthy controls enrolled.

	PsA	un-SpA	IBD-SpA	HC
Age (mean \pm SD)	50.6 \pm 4.0	43.9 \pm 3.6	46.3 \pm 2.0	52.5 \pm 0.5
Distribution (N%)	31 (59%)	9 (17%)	12 (24%)	50
Age at diagnosis (mean \pm SD)	40.0 \pm 2.5	35.6 \pm 4.1	40.8 \pm 1.2	/
Disease duration (ys) (mean \pm SD)	12.2 \pm 10.9	9.4 \pm 6.3	5.6 \pm 4.7	/
HAQ	0.6 \pm 0.5	0.8 \pm 0.5	1.0 \pm 0.7	/
BASDAI	0.6 \pm 0.9	0.6 \pm 0.8	5.1 \pm 2.8	/
BASFI	16 \pm 16.0	37.8 \pm 26.8	46.7 \pm 21.7	/
DAPSA	15.1 \pm 9.9	12.2 \pm 9.9	/	

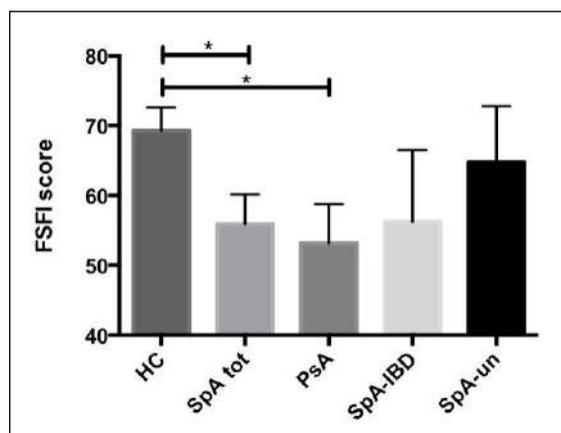


Figure 1 - Mean FSFI scores.

ly significantly lower scores in patients compared to HC ($p=0.001$, $p=0.009$, $p=0.02$, respectively). For the overall patient group, the FSFI was significantly negatively correlated with the DAPSA

($r=-.37$, $p=.008$), the SpA-HAQ ($r=-.30$, $p=.03$) and the BASFI ($r=-.30$, $p=.03$). Additionally, the PsA group showed a negative correlation between DAPSA scores and FSFI score ($r=-.38$, $p=.03$) and the IBD-SpA group had a negative correlation between FSFI score and BASFI ($r=-.80$, $p=.002$).

Conclusion. Overall, the data showed that SD is more common in SpA patients compared to HC. The negative correlations between the FSFI and scores on the DAPSA, the SpA-HAQ and the BASFI suggest that SD may be greater for patients with high disease activity and poorer functional status. These results could be related to joint pain as well as chronic pain or fatigue. SD in patients with rheumatic disease is still a neglected field in clinical practice, however, its assessment could contribute to improved quality of life in SpA patients.

Keywords: *Spondyloarthritis, Sexual dysfunction, Quality of life.*

ALLATTAMENTO TRA LE DONNE AFFETTE DA MALATTIE REUMATICHE: DATI DELLO STUDIO P-RHEUM.IT

S. PANARO¹, M.C. GERARDI¹, L. ANDREOLI¹, A. TINCANI¹, F. FRANCESCHINI¹, M.G. ANELLI², S. BELLANDO RANDONE³, A.L. BRUCATO⁴, V. CANTI⁵, R. CAPORALI⁶, C.B. CHIGHIZOLA⁷, M.S. CHIMENTI⁸, G. CREPALDI⁹, G. CUOMO¹⁰, M. CUTOLO¹¹, M.S. CUTRO¹², S. D'ANGELO¹², F. DANZO¹³, R. DE LORENZO¹⁴, G. DEL SORDO¹⁵, M. GEROSA⁶, S. GUIDUCCI³, M. GOVONI¹⁶, F. IANNONE², A. IULIANO¹⁷, C. LOMATER⁹, M. MATUCCI CERINIC³, M. MOSCA¹⁸, M. NIVUORI⁴, M. PADOVAN¹⁶, S. PAOLINO¹¹, G. PAZZOLA¹⁹, R. PERRICONE⁸, C. PICCHI⁴, E. PRAINO²⁰, V. RAMONI²¹, P. ROVERE-QUERINI⁵, C. SALVARANI¹⁹, L. SANTO²², G.D. SEBASTIANI¹⁷, F. SERALE²³, C. TANI¹⁸

¹Reparto di Reumatologia E Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia; ²U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; ³U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; ⁴U.O. Medicina Interna, ASST-Fatebenefratelli, Milano; ⁵U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano; ⁶U.O. Reumatologia, CTO Gaetano Pini, Milano; ⁷U.O. Reumatologia, Immunologia Clinica e Allergologia, Istituto Auxologico Italiano, Milano; ⁸U.O. di Reumatologia, Policlinico di Tor Vergata, Roma Tor Vergata; ⁹S.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino; ¹⁰U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli, Napoli; ¹¹U.O. Reumatologia Clinica, Ospedale Policlinico San Martino - Università di Genova; ¹²U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ¹³U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli, Napoli; ¹⁴U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano; ¹⁵U.O.C. di Patologia Ostetrica, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ¹⁶U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; ¹⁷U.O. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ¹⁸U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana; ¹⁹U.O. Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; ²⁰Servizio di Reumatologia ASL BT - Ospedale Mons. Dimiccoli, Barletta; ²¹U.O. Reumatologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia; ²²Servizio di Reumatologia ASL BT - Ospedale Mons. Dimiccoli, Barletta; ²³U.O. Reumatologia, Ospedale Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. L'organizzazione mondiale della sanità raccomanda l'allattamento esclusivo al seno fino ai 6 mesi. Lo scopo dello studio è quello di definire la proporzione di donne che continuano l'allattamento tra le pazienti con malattie reumatiche e le possibili cause di discontinuazione.

Materiali e Metodi. Il nostro studio si basa sul registro P-RHEUM.IT, come uno studio nazionale di coorte prospettico, che raccolga dati di gravidanze condotte in corso di malattie reumatiche.

Le pazienti gravide, arruolate fino alla 20^a settimana di gestazione, sono seguite dalla gravidanza fino ai 6 mesi postpartum.

Al basale venivano raccolti dati sociodemografici, storia ostetrica, comorbilità. Durante la gravidanza venivano riportate il corso di malattia materna, lo sviluppo fetale e le complicanze.

Dopo il parto sono riportati l'esito della gravidanza, i dati sull'allattamento e sullo sviluppo del bambino.

Risultati. Da maggio 2018 a maggio 2020 abbiamo raccolto dati di 349 pazienti. I dati sull'allattamento erano disponibili in 44 gravidanze. Due mesi dopo il parto 37 continuavano ad allattare, di

cui 26 naturalmente e 11 in modalità mista, mentre 7 preferivano l'allattamento artificiale.

Tra queste ultime 2 soffrono di artrite reumatoide (AR), 1 di artrite giovanile idiopatica, 1 di connettivite indifferenziata, 1 di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), 1 di vasculite sistemica, 1 di artrite indifferenziata (UA), 1 di lupus eritematoso sistemico.

I motivi dell'allattamento artificiale erano classificabili come segue: 2 per agalattia, 2 per preferenze personali, 3 per preoccupazioni relative ai farmaci: 1 per decisione del medico in una paziente con APS; 2 per preoccupazioni materne riguardo ai farmaci in pazienti con AR e UA trattate rispettivamente con Adalimumab e Tocilizumab.

A 6 mesi 23 continuavano l'allattamento naturale, 7 con allattamento misto e 14 sceglievano l'allattamento artificiale.

Le ragioni della scelta dell'allattamento artificiale erano note in 9 pazienti: 3 per agalattia, 2 per preferenze personali, 2 per decisione del medico in una paziente con APS e in una paziente con positività degli anticorpi antifosfolipidi, 2 per preoccupazione della paziente riguardo ai farmaci.

Conclusioni. I dati preliminari di questo studio prospettico dimostrano un'alta percentuale di allattamento naturale o misto dopo il parto e fino a 6 mesi dopo in donne con malattie reumatologiche. Le preoccupazioni riguardanti i farmaci costituiscono la principale causa di discontinuazione dell'allattamento, pur essendo questi compatibili con esso.

Sulla base dei nostri risultati, potranno essere sviluppate nuove strategie a supporto delle donne con malattie reumatologiche che desiderino allattare al seno.

Keywords: *Gravidanza, Allattamento, P-RHEUM.it.*

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR (1)

Moderatori: M.A. D'Agostino (Roma), F. Franceschini (Brescia)

SJÖGREN'S SYNDROME SALIVARY GLAND EPITHELIAL CELLS (SGECs): RELATIONSHIP BETWEEN HOMEOSTASIS AND ACTIVATION

S. Colafrancesco¹, C. Barbati¹, V. Iannizzotto², L. Mastromanno¹, S. Nayar², A. Gattamelata¹, F. Barone², C. Alessandri¹, F. Conti¹, R. Priori¹

¹Roma, ²Birmingham, UK

ULTRA HIGH FREQUENCY ULTRASOUND (UHFUS) OF LABIAL SALIVARY GLANDS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: CORRELATIONS WITH MINOR SALIVARY GLAND HISTO-MORPHOLOGICAL PARAMETERS

F. Ferro¹, G. Governato¹, E. Elefante^{1,2}, G. Fulvio¹, S. Fonzetti¹, R. Izzetti¹, S. Vitali¹, V. Donati¹, D. Caramella¹, M. Mosca¹, C. Baldini¹

¹Pisa, ²Siena

SIGNIFICANCE OF ANTI-LA/SSB IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND COMBINED POSITIVITY FOR ANTI-RO/SSA AND SALIVARY GLAND BIOPSY

I. Riccucci¹, C. Perricone¹, G. Cafaro¹, C. Baldini², L. Quartuccio³, R. Priori⁴, F. Carubbi⁵, O. Bistoni¹, S. De Vita³, R. Giacomelli⁵, R. Gerli¹, E. Bartoloni Bocci¹

¹Perugia, ²Pisa, ³Udine, ⁴Rome, ⁵L'Aquila

OUTCOME OF PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS IN REMISSION AFTER WITHDRAWAL OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY: FLARES AND DAMAGE ACCRUAL

M. Zen, N. Italiano, C. Cadore, M. Gatto, F. Benvenuti, F. Saccon, L. Iaccarino, A. Doria
Padova

EFFICACY OF BELIMUMAB IN LUPUS NEPHRITIS: REAL LIFE ITALIAN EXPERIENCE

F. Saccon¹, M. Gatto¹, S. Fasano², M. Gerosa³, A. Bortoluzzi⁴, F. Ceccarelli⁵, S. Salvucci⁶, E. Bartoloni Bocci⁷, G. Emmi⁸, G. Orsolini⁹, M. Fredi¹⁰, M. Larosa¹, M. Zen¹, L. Iaccarino¹, A. Doria¹

¹Padova, ²Napoli, ³Milano, ⁴Ferrara, ⁵Roma, ⁶Ancona, ⁷Perugia, ⁸Firenze, ⁹Verona, ¹⁰Brescia

LUPUS COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: APPLICATION OF A NEW INDEX

G. Olivieri¹, F. Ceccarelli¹, L. Dominici¹, A.I. Celia¹, E. Cipriano¹, C. Garufi¹, S. Mancuso¹, F. Natalucci¹, V. Orefice¹, C. Perricone², C. Pirone¹, V.A. Pacucci¹, S. Truglia¹, F.R. Spinelli¹, C. Alessandri¹, F. Conti¹

¹Roma, ²Perugia

SJÖGREN'S SYNDROME SALIVARY GLAND EPITHELIAL CELLS (SGECs): RELATIONSHIP BETWEEN HOMEOSTASIS AND ACTIVATION

S. COLAFRANCESCO¹, C. BARBATTI¹, V. IANNIZZOTTO², L. MASTROMANNO¹, S. NAYAR², A. GATTAMELATA¹, F. BARONE², C. ALESSANDRI¹, F. CONTI¹, R. PRIORI¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari, Università di Roma Sapienza;

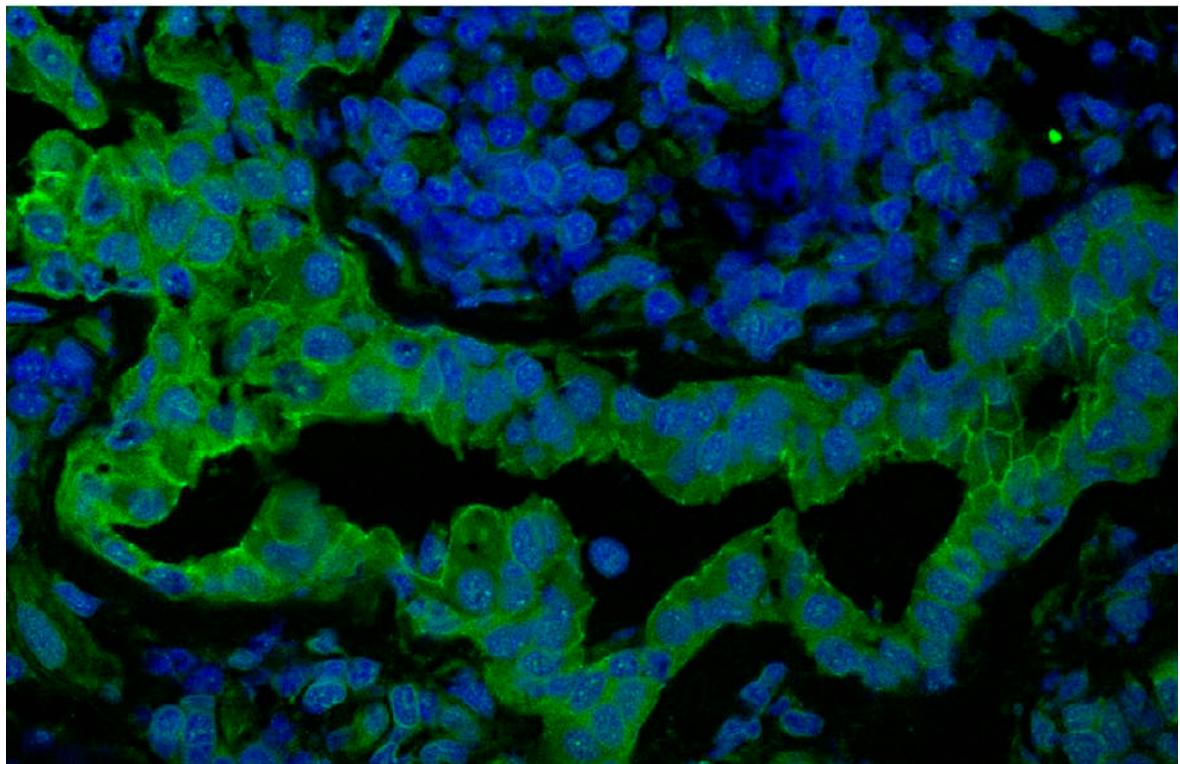
²Institute of Inflammation and Ageing, University of Birmingham, United Kingdom

Aim of the Study. Salivary gland inflammation occurring in Sjögren's Syndrome (SS) is supported by intrinsic activation of salivary gland epithelial cells (SGECs). Eventually, apoptosis of SGECs ensues, which leads to gland dysfunction and the exposition of autoantigens. Autophagy is a stress-coping mechanisms of cells implicated in both survival and exposition of autoantigens and is thereby plausibly implicated in the pathogenesis of SS. The exact relationship between apoptosis and autophagy in SS SGECs is unclear, as is the link between these mechanisms and SGECs acti-

vation. Aim of this study is to explore autophagy in SGECs from patients with SS and to evaluate its relationship with apoptosis and SGECs activation.

Methods. Patients with suspected SS referring to our "Sjogren Clinic" were enrolled, and minor salivary gland (MSG) biopsies were collected for: 1) SGECs culture, 2) PCR analysis, 3) IFI analysis.

In SGECs cultures, the expression of autophagy (LC3II), apoptosis (annexin V/PI), and adhesion molecules (ICAM) was investigated by flow cy-



tometry (results expressed as mean % \pm SD). The expression of the autophagy gene MAP1LC3II was evaluated by PCR (expressed as $2^{-\Delta\Delta CT}$ normalized to GAPDH) on both MSG sections and MSG acinar and ductal epithelium obtained by laser capture microdissection. MSG expression of LC3II was evaluated by IFI.

Results. Primary SGECs cultures were established from 14 MSG obtained for diagnostic purposes (SS n=8, Sicca n=6). These cells exhibited an inverse correlation between apoptosis and autophagy ($p=0.007$, $r=-0.784$), with lower levels of apoptosis (19.7 ± 6.5 vs 24.5 ± 8.5 , $p=ns$) and higher levels of autophagy (59.7 ± 13.1 vs 54.19 ± 19.4 , $p=ns$) in SS compared to Sicca. In SS, MAP1LC3 was positively correlated with Focus Score ($p=0.021$ $r=0.478$); however, PCR studies did not reveal significant differences in MAP1LC3 expression between SS (n=26) and Sicca (n=15) (0.024 ± 0.010 vs 0.022 ± 0.008 , $p=ns$). Ductal SGECs (n=4) isolated by laser microdissection of MSG revealed a higher expression of MAP1LC3 (0.005 ± 0.0005 vs

0.003 ± 0.0008 ; $p=0.057$) compared to the normal acinar epithelium (n=5); a major expression of LC3II in ducts was confirmed by IFI (Image). In SS, a higher expression of ICAM compared to sicca was observed (11.1 ± 3.8 vs 6.9 ± 6.9 , $p=0.006$) and autophagy and apoptosis showed a trend of positive and negative correlation with this molecule, respectively ($p=0.683$ $r=0.118$ and $p=0.106$ $r=-0.446$).

Conclusions. In SS, autophagy is upregulated in SGECs, is positively correlated with inflammation and inversely correlated with apoptosis, thus supporting a role of this process in cells' death prevention during the inflammatory process. Interestingly, in SS SGECs autophagy is mainly observed at the ductal level and correlates with a higher expression of adhesion molecules suggesting a link between this pathway and changes in SGECs immune phenotype.

Keywords: *Epithelial cells, Salivary Gland, Homeostasis.*

ULTRA HIGH FREQUENCY ULTRASOUND (UHFUS) OF LABIAL SALIVARY GLANDS IN PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME: CORRELATIONS WITH MINOR SALIVARY GLAND HISTO-MORPHOLOGICAL PARAMETERS

F. FERRO¹, G. GOVERNATO¹, E. ELEFANTE^{1,2}, G. FULVIO¹, S. FONZETTI¹, R. IZZETTI³, S. VITALI⁴, V. DONATI⁵, D. CAMELLA⁴, M. MOSCA¹, C. BALDINI¹

¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena; ³U.O. Odontostomatologia e Chirurgia Orale, A.O.U.P., Pisa; ⁴U.O. Radiodiagnostica, A.O.U.P., Pisa; ⁵U.O. Anatomia Patologica, A.O.U.P., Pisa

Background/Purpose. Recently, a growing interest is arisen in last generation ultra high-frequency ultrasound (UHFUS) transducers that, with frequencies up to 70 MHz and a tissue resolution up to 30 micrometer, are opening up new possibilities for the study of labial salivary glands (LSG - UHFUS) in primary Sjögren's syndrome (pSS). Aim of this study was to investigate the correlation between LSG-UHFUS abnormalities and minor salivary gland histomorphological parameters.

Methods. Consecutive patients undergoing a LSG for clinically suspected pSS were included in this study from January 2018 to March 2020. UHFUS of LSG was performed by using VEVO MD, equipped with a 70 MHz probe, scanning first the central compartment of the inferior lip, and then both peripheral compartments. The following parameters were evaluated: distribution of the glands, parenchymal inhomogeneity (score 0 - 3, from normal to evident), and fibrosis. UHFUS imaging was used to help locate the LSG for the US-guided biopsy. An expert pathologist evaluated the following histo-morphological parameters: glandular tissue areas, assessment of focal lymphocytic sialoadenitis (FLS) versus non-specific chronic sialoadenitis (NSCS), number of foci, presence of ectopic lymphoid structures (ELS) and percentage of lymphocytic infiltration (area of lymphocyte infiltration/total assessed surface area).

Results. We included a total of 138 patients with suspected pSS: out of them, 61 (44.2%) received a final diagnosis of pSS made according to the ACR

2016 criteria and 77 (55.8%) were diagnosed as no-SS sicca controls. The two groups did not differ in their demographic features. With respect to no-SS sicca controls, pSS patients presented a higher parenchymal inhomogeneity scores in peripheral labial compartments (i.e score 0: 1/61 pSS vs 15/77 no-SS; score 1: 21/61 pSS vs 40/77 no-SS; score 2: 34/61 pSS vs 21/77 no-SS; score 3: 5/61 vs 1/77 no-SS, $p < 0.0001$). UHFUS scores were also significantly associated with anti-Ro/SSA, anti-La/SSB, RF and hyper-IgG ($p < 0.05$). The following histo-morphological parameters were recorded: median FS = 0.53 (min 0 - max 5.3), median number of Foci = 1 (min 0 - max 10), frequency of ELS: 42 /138 (31.2%), median number of ELS = 0 (0-5), median percentage of lymphocytic infiltration 1.2% (min 0.1% - max 15%). UHFUS scores significantly correlated with all the parameters analyzed: FS ($r = 0.407$, $p = 0.001$), number of Foci ($r = 0.381$, $p = 0.001$), number of TLS ($r = 0.372$, $p = 0.01$) and percentage of lymphocytic infiltration ($r = 0.447$, $p = 0.001$). Patients with LSG - UHFUS score 3 presented the highest complexity in their LSG infiltrate.

Conclusions. LSG - UHFUS showed a good correlation with LSG histo-morphological parameters opening new perspective on its use in pre-operative planning of lip biopsy in patients with suspected pSS.

Keywords: Ultra High Frequency Ultra Sound, Minor Salivary Glands Biopsy, Sindrome di Sjögren.

SIGNIFICANCE OF ANTI-LA/SSB IN PATIENTS WITH PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND COMBINED POSITIVITY FOR ANTI-Ro/SSA AND SALIVARY GLAND BIOPSY

I. RICCUCCI¹, C. PERRICONE¹, G. CAFARO¹, C. BALDINI², L. QUARTUCCIO³, R. PRIORI⁴, F. CARUBBI⁵, O. BISTONI¹, S. DE VITA³, R. GIACOMELLI⁶, R. GERLI¹, E. BARTOLONI BOCCI¹

¹Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; ²Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Medicine, University of Pisa; ³Department of Medical and Biological Sciences, Rheumatology Clinic, University of Udine;

⁴Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine and Medical Specialties, Sapienza University of Rome;

⁵Division of Rheumatology, Department of Biotechnological and Applied Clinical Science, University of L'Aquila;

⁶U.O.C. di Immuno Reumatologia, Facoltà Dipartimentale di Medicina, Università Campus Biomedico, Roma

Objectives. Immunologic parameters, including anti-Ro/SSA, cryoglobulins and rheumatoid factor (RF), exert a central role, not only in the diagnosis of primary Sjögren's syndrome (pSS), but also in characterising disease phenotype and predicting outcome, in particular lymphoproliferation. Anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies may be detected in 33-74% and 23-52% of patients, respectively, and define a more active clinical and immunologic

phenotype with severe course and worse prognosis. Although anti-La/SSB have not been included in the recent American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) set of classification criteria, evidence suggests they may have an adjunctive prognostic role in pSS. However, the majority of published studies are biased due to heterogeneous inclusion criteria. In order to better characterise the significance of

	All n= 600	Anti-La/SSB - n= 319	Anti-La/SSB + n= 281	P (Anti-La/ SSB+ vs Anti- La/SSB-)
<i>Demographic features</i>				
Age at diagnosis (years, median (range))	50 (10-86)	52 (11-86)	48 (10-83)	0.002
Disease duration (years, median (range))	5 (0-45)	4 (0-33)	6 (0-45)	< 0.0001
Gender (female, n (%))	572 (95%)	305 (95.6%)	267 (95.0%)	0.881
<i>Clinical features</i>				
Xerophthalmia (n, %)	553 (92%)	294 (92%)	259 (92%)	1.000
Xerostomia (n, %)	548 (91%)	291 (91%)	257 (91.5%)	1.000
Parotid swelling (n, %)	205 (34%)	96 (30.1%)	109 (38.8%)	0.031
Articular (n, %)	382 (64%)	208 (65.2%)	174 (61.9%)	0.454
Purpura (n, %)	57 (9.5%)	26 (8.2%)	31 (11.1%)	0.282
Raynaud's phenomenon (n, %)	147 (24.5%)	80 (25.1%)	67 (23.8%)	0.798
Extra-glandular manifestations (n, %)	282 (47%)	138 (43%)	144 (51%)	0.059
Lymphoma (n, %)	33 (5.5%)	8 (2.5%)	25 (8.9%)	0.001
<i>Laboratory features</i>				
Low complement (n, %)	134 (22%)	67 (21.0%)	67 (23.8%)	0.462
Leukopenia (n, %)	178 (30%)	82 (25.7%)	96 (34.2%)	0.030
Hypergammaglobulinaemia (n, %)	356 (59%)	159 (49.8%)	197 (70.1%)	< 0.0001
Monoclonal component (n, %)	41 (7%)	14 (4.4%)	27 (9.6%)	0.018
Rheumatoid factor (n, %)	372 (62%)	160 (50.2%)	212 (75.4%)	< 0.0001
Cryoglobulinaemia (n, %)	26 (4%)	9 (2.8%)	17 (6.0%)	0.082

anti-La/SSB in pSS patients, we analysed a large multicentre cohort of patients with both positive minor salivary glands (MSG) biopsy and circulating anti-Ro/SSA autoantibodies and categorized according to anti-La/SSB status.

Patients and Methods. Data of 1706 pSS patients were retrospectively gathered according to a standard form. Age at diagnosis and enrolment, history of xerophthalmia, xerostomia, recurrent parotid enlargement, ESSDAI and non-ESSDAI extra-glandular manifestations, Raynaud's phenomenon and lymphoproliferative disorders were recorded. Disease-specific laboratory markers included leukopenia, low C3 and C4 complement levels, hypergammaglobulinaemia, RF, antinuclear antibodies by immunofluorescent assay, anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies by immunoblotting and serum cryoglobulins. Patients with both circulating anti-Ro/SSA autoantibodies and positive MSG biopsy with focus score (FS) >1 were selected and divided into two groups, according to the anti-La/SSB status.

Mann-Whitney U test, Yates' chi-squared test and Fisher's exact test were used as appropriate. Bonferroni correction was calculated and data considered significant for $p < 0.003$. Significant variables at univariate analysis were included in a multivariate logistic regression model.

Results. A total of 600 patients (95% female) was included. Median age at diagnosis was 50 years (range 10-86) and median disease duration was 5 years (range 0-45). Anti-La/SSB positive patients were younger at diagnosis and had longer disease duration. Additionally, anti-La/SSB positive patients showed a higher prevalence of lymphoma, hypergammaglobulinaemia and positive RF (Table). The latter three variables were confirmed as independently associated to positive anti-La/SSB status at multivariate analysis (OR=2.6, 1.7 and 2.3, respectively).

Conclusions. The presence of anti-La/SSB autoantibodies in pSS, although not included in the latest 2016 ACR-EULAR classification criteria, may be useful to define a specific subtype of the disease, characterized by a higher prevalence of rheumatoid factor and hypergammaglobulinaemia, along with lymphoproliferative complications. This observation may suggest a potential pathogenic role of anti-La/SSB, which could be able to directly promote lymphocyte immunoreactivity and antibody production.

Keywords: *Salivary gland biopsy, Anti-La/SSB, Lymphoma.*

OUTCOME OF PATIENTS WITH LUPUS NEPHRITIS IN REMISSION AFTER WITHDRAWAL OF IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY: FLARES AND DAMAGE ACCRUAL

M. ZEN, N. ITALIANO, C. CADORE, M. GATTO, F. BENVENUTI, F. SACCON, L. IACCARINO, A. DORIA

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

Aims. Whether immunosuppressive therapy can be safely discontinued in patients with lupus nephritis (LN) after remission achievement is still poorly defined. Moreover, no data on the contribution of immunosuppressant (IS) discontinuation on damage accrual in LN are available. Our aim was to assess the rate and predictors of flare after

withdrawal of IS in patients with LN in remission, and to evaluate the effect of IS discontinuation on damage.

Methods. Patients with biopsy-proven LN diagnosed between 1990 and 2020, currently in follow-up were considered. Remission was defined as normal serum creatinine, proteinuria <0.5 g/24

Table 1 - Demographic and clinical characteristics of 84 patients with LN in remission who discontinued immunosuppressive therapy, overall and according to flare occurrence.

	Total patients (84)	Patients with flare (19)	Patients without flare (65)	P values
Female, N (%)	73 (87)	16 (84.2)	57 (87.6)	n.s.
Age at SLE onset, years, mean±SD	25.1±8.5	22.1±8.9	26.3±8.3	n.s.
Age at 2019, years, mean±SD	41±11	39.1±11.5	43.8±10.4	0.049
SLE duration at 2019, years	18±9	16.7±9.0	18.1±8.6	n.s.
SLE duration at IS discontinuation, years	9.4±7.6	7.1±6.1	9.9±7.7	n.s.
Time to achieve remission, months	25±37	22.1±35.6	28.5±35.4	n.s.
Remission duration at IS discontinuation, months	43±29	29.3±16.5	49.2±31.5	<0.001
Duration of therapy with IS, years	6.7±4.3	5.2±3.8	7.1±4.2	0.061
Anti ds-DNA positive, N (%)	66 (78.6)	18 (95)	48 (73.8)	n.s.
Complete remission, N (%)	15 (17.9)	3(16)	12 (18.5)	n.s.
HCO maintenance therapy after IS discontinuation, N (%)	68 (80.9)	12 (63.1)	56 (86.1)	0.005
Type of IS discontinued				
Mycophenolate, N (%)	44 (52.3)	10 (55.6)	34 (52.3)	n.s.
Azathioprine, N (%)	22 (26.5)	5 (26.3)	17 (26.5)	n.s.
Cyclosporine, N (%)	5 (6.0)	1 (5.2)	4 (6.2)	n.s.
Cyclophosphamide, N (%)	6 (7.2)	1 (5.2)	5 (7.8)	n.s.
Other ISs, N (%)	7 (8.4)	2 (10.4)	5 (7.8)	n.s.
Type of IS used, ever				
Mycophenolate, N (%)	53 (63.3)	11 (52.6)	42 (64.9)	n.s.
Azathioprine, N (%)	34 (40.9)	5 (26.3)	29 (45.3)	n.s.
Cyclosporine, N (%)	9 (10.8)	3 (15.6)	6 (7.3)	n.s.
Cyclophosphamide, N (%)	42 (50)	7 (36.8)	35 (54)	n.s.

SLE; systemic lupus erythematosus; IS, immunosuppressant; HCO, hydroxychloroquine.

Table II - Multivariate logistic regression analysis: protective factors of flare occurrence after IS withdrawal.

Dependent variable: flare occurrence	OR	95% CI	p value
Number of ISs, ever	3.264	1.030- 10.342	0.044
HCQ therapy after IS discontinuation	0.091	0.014- 0.642	0.012
Duration of remission at IS discontinuation	0.949	0.912- 0.995	0.036
Cyclophosphamide, ever	0.055	0.008- 0.528	0.002

IS, immunosuppressant; HCQ, hydroxychloroquine.

h, inactive urine sediment, and no extra-renal SLE activity (clinical SLE Disease Activity [c-SLEDAI]-2K=0) on a stable immunosuppressive and antimalarial therapy and/or on prednisone ≤ 5 mg/day. IS discontinuation was defined as the withdrawal of any immunosuppressive drug in patients in remission. Flares were defined according to SLEDAI Flare Index; renal flare was defined as an increase of proteinuria >0.5 g/24 h requiring an increase in corticosteroid therapy or the reintroduction of IS. Damage accrual was measured by the SLICC/ACR damage Index (SDI).

Predictors of a subsequent flare were analyzed by multivariate logistic regression analysis.

Results. Out of 513 SLE patients regularly followed in our clinic, 229 (44.6%) were diagnosed with LN. Among them, 223 (97.4%) were treated with a at least one IS and were considered in our study. Eighty-four patients (37.6%) discontinued IS after remission achievement (Table I). After stopping therapy, patients were followed for a mean \pm SD of 99 \pm 77 months (range 12-378). Nineteen patients (22.8%) developed a flare after IS discontinuation, after a mean \pm SD follow-up of 78 \pm 68 months (range 7-312), and were re-treated; among them, 6 patients (7.2%) experienced a renal and 13 (15.6%) an extra-renal flare.

Patients in persistent IS-free remission had longer remission before IS withdrawal (49.2 \pm 31.5

vs. 29.3 \pm 16.5 months, $p < 0.001$), and more often continued antimalarials after IS discontinuation ($p = 0.005$) compared to patients who flared. No patients with ≥ 5 -year remission before IS withdrawal (20/84, 23.8%) experienced a LN relapse. At multivariate analysis, therapy with antimalarials was the strongest protective factor against disease flares (Table II).

At last follow-up, mean \pm SD SLEDAI-2K was 3.1 \pm 2.8 and 1.5 \pm 1.6 in patients who experienced or not a flare after IS discontinuation, respectively ($p = 0.058$). Indeed, 10/19 patients (52.5%) who developed a flare re-achieved remission.

At last follow-up visit, damage was similar in LN patients who discontinued or not immunosuppressive therapy (SDI 1.5 \pm 1.6 and 2.2 \pm 2.4 respectively, $p = 0.08$).

Conclusions. Based on our experience, withdrawal of IS is feasible in selected patients with LN, i.e. patients who achieved stable remission and received maintenance therapy with antimalarials. Patients who experience new flares can re-achieve remission with appropriate treatment. In patients with LN, damage accrual does not seem to be influenced by the discontinuation of IS.

Keywords: *Nefrite lupica, Sospensione della terapia, Riattivazioni nefrite.*

EFFICACY OF BELIMUMAB IN LUPUS NEPHRITIS: REAL LIFE ITALIAN EXPERIENCE

F. SACCON¹, M. GATTO¹, S. FASANO², M. GEROSA³, A. BORTOLUZZI⁴, F. CECCARELLI⁵, S. SALVUCCI⁶, E. BARTOLONI BOCCI⁷, G. EMMI⁸, G. ORSOLINI⁹, M. FREDI¹⁰, M. LAROSA¹, M. ZEN¹, L. IACCARINO¹, A. DORIA¹

¹Università di Padova; ²Univeristà Luigi Vanvitelli, Napoli; ³Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ⁴Università di Ferrara; ⁵Università degli Studi di Roma 'La Sapienza'; ⁶Clinica Medica Ancona; ⁷Università degli Studi di Perugia; ⁸Università di Firenze; ⁹Università di Verona; ¹⁰Università di Brescia

Objective. To evaluate renal response in Systemic lupus erythematosus (SLE) patients with glomerulonephritis treated with Belimumab.

Methods. We analyzed patients with proteinuria >0.5 g/24 h at baseline in a multicentre Italian cohort of SLE patients enrolled in BeRLiSS study, treated with monthly iv belimumab, 10 mg/kg, plus the standard of care. Complete renal response (CRR) was defined as proteinuria <0.5 g/24 h and estimated glomerular filtration rate (eGFR) >60 ml/min/1.73 m²; partial renal response (PRR) was defined as $\geq 50\%$ proteinuria reduction to sub-nephrotic levels and estimated glomerular filtration rate (eGFR) >60 ml/min/1.73 m². We analyzed the prevalence and predictive factors of renal response at 12 months after belimumab initiation by univariable and multivariable logistic regression analysis.

Results. Out of 102 patients with history of glomerulonephritis, 75 (73.5) had proteinuria >0.5 g/day at belimumab initiation. Complete data was available for 45 patients: 38 female, mean age 38.7 ± 9.0 years, mean follow-up time after belimumab initiation 22.13 ± 13.91 months. 16 patients had baseline proteinuria ≥ 0.5 <1 g/day, 11 ≥ 1 <2 g/day, 10 ≥ 2 g/day. Belimumab was started at

nephritis onset in 6/45 patients and at the time of a renal flare in all other cases. Renal biopsy was performed in 38 patients: 1 class II, 5 class III, 26 class IV and 6 class V. Baseline serum creatinine was 79.97 ± 36.22 $\mu\text{mol/L}$ and 9 patients showed estimated glomerular filtration rate (eGFR) <60 ml/min/1.73 m². Immunosuppressants were taken by 31/45 patients: 22 micofenolate, 7 azathioprine, 2 ciclosporine and 2 methotrexate. 32 patients were on antimalarials.

Out of 34 patients with at least 12 months of follow-up after belimumab initiation 15 (44.12%) achieved CRR. Baseline proteinuria >1 g/24 h was a negative independent predictor of CRR at 12 months (OR 0.170, OR 0.155, CI 0.026-0.919, $p=0.40$).

Among 21 patients with baseline proteinuria >1 g/24 h, 3 (14.3%) achieved CRR and 8 (38.1%) achieved PRR at 12 months.

Conclusions. Belimumab seems to be a therapeutic option especially in patients with residual low-level proteinuria.

Keywords: *Belimumab, Lupus Nephritis, Renal Outcome.*

LUPUS COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS: APPLICATION OF A NEW INDEX

G. OLIVIERI¹, F. CECCARELLI¹, L. DOMINICI¹, A.I. CELIA¹, E. CIPRIANO¹, C. GARUFI¹, S. MANCUSO¹, F. NATALUCCI¹, V. OREFICE¹, C. PERRICONE², C. PIRONE¹, V.A. PACUCCI¹, S. TRUGLIA¹, F.R. SPINELLI¹, C. ALESSANDRI¹, F. CONTI¹

¹Lupus Clinic, Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza, Roma;

²Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia

Background. The main outcomes in SLE patients management are represented by the remission achievement and chronic damage prevention. Even though activity and damage are intimately connected, to date indices including both these outcomes are not available.

Objectives. In the present study, we aimed at assessing the application of a new index, the Lupus comprehensive disease control (LupusCDC), including disease activity and chronic damage progression.

Methods. We performed a longitudinal analysis, including SLE patients according to ACR 1997 criteria, followed-up in the period between January 2014 and December 2018, and with at least one visit per year. Disease activity was assessed by SLE Disease Activity Index 2000 (SLEDAI-2K) and three different remission levels were evaluated, as reported in Table I (1). Chronic damage was registered according to SLICC damage index (SDI). All the patients were evaluated at baseline (T0) and every 12 months (T1, T2, T3, T4). At each time-point, we calculated the prevalence of LupusCDC, defined as remission achievement plus absence of chronic damage progression in the previous one year. We calculated this outcome including separately the different remission levels.

Results. According with inclusion criteria, 172 SLE patients were evaluated in the present analysis [M/F 16/156, median age 49 years (IQR 16.7), median disease duration 180 months (IQR 156)].

At first assessment, we observed a mean±SD SDI value of 0.7±1.1. In details, 56 patients (32.5%) showed damage in at least one organ/system and the presence of damage was significantly associated with age ($p<0.0001$, $r=0.3$) and disease duration ($p=0.0003$, $r=0.3$). During the follow-up, we observed a significant increase in SDI values compared with T0 (T1: mean±DS 0.8±1.3, $p<0.0001$; T2: 0.8±1.4, $p<0.0001$; T3: 0.9±1.4 $p=0.0001$; T4: 1.0±1.5 $p<0.0001$).

In figure 1A and 1B we reported the proportion of patients achieving the different levels of remission and LupusCDC, respectively. In particular, the LupusCDC definition including CR was the most frequently detected in all time-points evaluated (T1: 18.0%; T2: 31.9%; T3: 27.9%; T4: 24.4%), with a significant difference at T2 [LupusCDC(CR) versus LupusCDC(CIR-GCoff), $p=0.0002$; LupusCDC(CR) versus LupusCDC(CIR-GCon) $p=0.0002$], T3 [LupusCDC(CR) versus LupusCDC(CIR-GCoff), $p=0.03$; LupusCDC(CR) versus LupusCDC(CIR-GCon) $p=0.006$], T4

Table I - Remission levels considered in the study (1).

Remission level	Definition
Complete Remission (CR)	No clinical and serological activity (SLEDAI-2K=0) in corticosteroid-free and immunosuppressant-free patients (antimalarials allowed)
Clinical remission off-corticosteroids (CIR-GCoff)	Serological activity with clinical quiescent disease according to SLEDAI-2K in corticosteroid-free patients (stable immunosuppressive therapy and antimalarials allowed)
clinical remission on-corticosteroids (CIR-GCon)	clinical quiescent disease according to SLEDAI-2K in patients on prednisone 1–5 mg/day (stable immunosuppressants and antimalarials allowed)

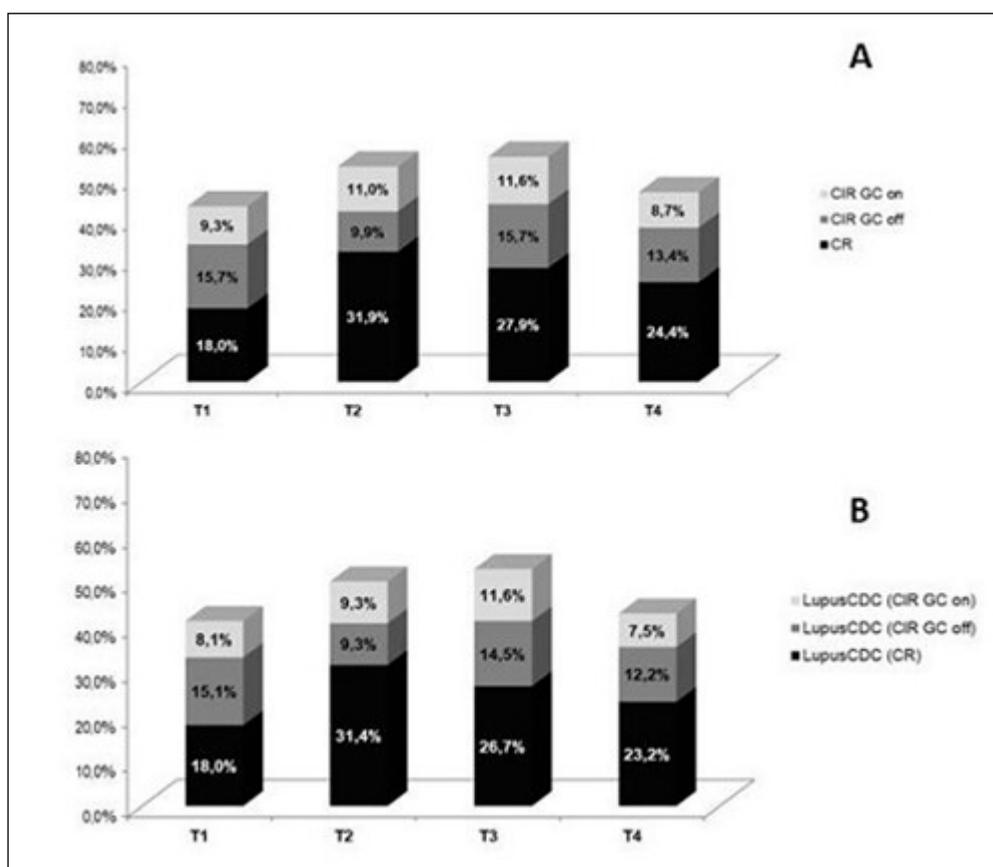


Figure 1 - Proportion of patients achieving one of the three levels of remission (A), and of patients reaching LupusCDC according with different remission levels (B).

[LupusCDC(CR) versus LupusCDC(CIR-GCon), $p=0.002$]. No significant differences were found when comparing the prevalence of different remission levels and the prevalence of LupusCDC including the corresponding remission.

Conclusions. In the present analysis we proposed for the first time a new index including disease activity and chronic damage, in order to evaluate the proportion of SLE patients reaching a comprehensive disease control. We found that CR is most

frequently associated with the absence of damage progression.

REFERENCES

1. Zen M et al. Ann Rheum Dis 2017.

Keywords: *Lupus Eritematoso Sistemico, Remissione, Danno cronico.*

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI

Moderatori: A. Afeltra (Roma), G.D. Sebastiani (Roma)

- Linfopenia nel LES: è solo una manifestazione ematologica?
Relatore: M. Mosca (Pisa)
- Lupus eritematoso sistemico: "Mission Remission"
Relatore: A. Doria (Padova)
- Terapia della nefrite lupica: se e quando interromperla
Relatore: G. Moroni (Milano)
- Sindrome da anticorpi antifosfolipidi: dall'infertilità alla procreazione assistita
Relatore: L. Andreoli (Brescia)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

LINFOPENIA NEL LES: È SOLO UNA MANIFESTAZIONE EMATOLOGICA?

M. MOSCA

Pisa

Non pervenuto.

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: “MISSION REMISSION”

A. DORIA

Padova

Non pervenuto.

TERAPIA DELLA NEFRITE LUPICA: SE E QUANDO INTERROMPERLA

G. MORONI, G. FRONTINI, V. BINDA

Divisione di Nefrologia, Fondazione Ca' Granda IRCCS Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

La nefrite lupica (NL), è frequente nel lupus ed è associata ad elevata mobilità e mortalità. La terapia delle forme proliferative (le più frequenti e gravi) consta di una fase di induzione intensa e di breve durata per indurre la remissione, ed una di mantenimento, meno intensa per consolidare la risposta e prevenire i flares. Non esistono linee guida per la durata di quest'ultima, e nessun mantenimento, ad oggi, è in grado di annullare il rischio di flares. D'altro canto, la terapia protratta con steroidi e immunosoppressori causa complicazioni invalidanti. Da 30 anni nel nostro centro (1), nei pazienti (paz) in stabile e duratura remissione completa della NL procediamo alla graduale riduzione della terapia sotto stretta sorveglianza medica, per poter interrompere il processo nel caso si manifestino segni di riattivazione. Tale approccio è stato attuato nel 45% circa dei paz con follow-up di almeno 5 anni; nel 13% la procedura è stata interrotta per comparsa di flares, tutti trattati con successo, mentre il rimanente 32% (52 paz) ha sospeso ogni terapia. In 32 paz non si sono osservate riacutizzazioni in oltre 10anni di osservazione, nei rimanenti 20 la NL si è riattivata dopo 37 mesi (range 20-77), il trattamento ha reindotto la remissione e all'ultima osservazione non vi erano differenze nell'*outcome* del paz e rene tra i paz che hanno e quelli che non hanno ripreso la terapia. Il beneficio della sospensione si è tradotto in questi paz in minore dislipidemia, ipertensione, accidenti cardiovascolari e osteoporosi rispetto ai paz che non hanno mai sospeso la terapia. L'esperienza acquisita (2-4) ci ha permesso di identificare le caratteristiche dei paz in cui una sospensione duratura sembra possibile: un mantenimento che includa un immunosoppressore, l'uso di idrossiclorochina, più di 2 anni di terapia complessiva e almeno 4 anni di remissione. Alcuni di questi fattori sono confermati in recenti casistiche di lupus che includono più del 50% dei paz con NL (5-7).

BIBLIOGRAFIA

1. Ponticelli C, Moroni G, Banfi G. Discontinuation of therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Am J Med.* 1988; 85: 275.
2. Moroni G, Gallelli B, Quaglini S, Banfi G, Rivolta E, Messa P, Ponticelli C. Withdrawal of therapy in patients with proliferative lupus nephritis: long-term follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006; 21: 1541-8.
3. Moroni G, Longhi S, Giglio E, Messa P, Ponticelli C. What happens after complete withdrawal of therapy in patients with lupus nephritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2013; 31 (4 Suppl. 78): S75-81.
4. Moroni G, Gatto M, Raffiotta F, Binda V, Frangou E, Lightstone L, Boumpas DT. Can we withdraw immunosuppressants in patients with lupus nephritis in remission? An expert debate. *Autoimmun Rev.* 2018; 17: 11-8.
5. Goswami RP, Sit H, Ghosh P, Sircar G, Ghosh A. Steroid-free remission in lupus: myth or reality; an observational study from a tertiary referral centre. *Clin Rheumatol.* 2019; 38: 1089-97.
6. Tani C, Elefante E, Signorini V, Zucchi D, Lorenzoni V, Carli L, Stagnaro C, Ferro F, Mosca M. Glucocorticoid withdrawal in systemic lupus erythematosus: are remission and low disease activity reliable starting points for stopping treatment? A real-life experience. *RMD Open.* 2019; 11; 5: e000916.
7. Zen M, Saccon F, Gatto M, Montesso G, Larosa M, Benvenuti F, Iaccarino L, Doria A. Prevalence and predictors of flare after immunosuppressant discontinuation in patients with systemic lupus erythematosus in remission. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59: 1591-8.

SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: DALL'INFERTILITÀ ALLA PROCREAZIONE MEDICALMENTE ASSISTITA

F. CRISAFULLI, D. LINI, A. TINCANI, F. FRANCESCHINI, L. ANDREOLI

U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Università degli Studi di Brescia

La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune sistemica che presenta manifestazioni vascolari di vario tipo (trombosi arteriose e venose) e/o complicanze ostetriche (aborto spontaneo, morte endouterina, parto pretermine secondario a eclampsia, pre-eclampsia o insufficienza placentare), associate alla positività degli anticorpi antifosfolipidi (aPL). Gli aPL vengono determinati mediante 3 test attualmente considerati validi: anti-cardiolipina (aCL) IgG e IgM, anti-beta2glicoproteina I (anti- β 2GPI) IgG e IgM, Lupus Anticoagulant (LAC). Per poter essere considerata clinicamente significativa, la positività per aPL deve essere confermata in due o più determinazioni a distanza di almeno 12 settimane (1). La presenza di positività per il LAC, la triplice positività e la positività persistente di aCL e/o anti- β 2GPI ad alto titolo delinea un profilo ad alto rischio per manifestazioni cliniche aPL-correlate.

Infertilità nella popolazione generale

Nella popolazione ostetrica generale, la maggior parte delle gravidanze avviene nei primi 6 mesi di rapporti mirati e la probabilità di concepimento

diminuisce nei mesi successivi. Complessivamente, circa l'85% delle donne rimarrà incinta dopo 12 mesi; nei successivi 36 mesi, circa il 50% delle donne rimanenti riuscirà a concepire spontaneamente; solo il 5-7% delle restanti coppie riuscirà successivamente a raggiungere un concepimento spontaneo (Figura 1) (2). Per questo motivo, dopo 12 mesi di tentativi di concepimento infruttuosi (o 6 mesi in caso di età >35 anni), è consigliabile eseguire una valutazione medica per individuare possibili cause di infertilità di coppia.

aPL e infertilità

Gli aPL potrebbero influire sulla fertilità della donna mediante diversi meccanismi: potrebbero legare l'oocita nel fluido follicolare e interrompere lo sviluppo (3, 4) e potrebbero altresì interferire con la recettività uterina. In un modello sperimentale, gli aPL monoclonali sono stati in grado di inibire la decidualizzazione *in vitro* dei fibroblasti materni (5). Infine, gli aPL potrebbero costituire un epifenomeno, in quanto l'interazione tra aPL e prodotto del concepimento non potrebbe avvenire vista l'assenza di contatto tra i gameti/embrioni impiantati mediante procreazione medicalmente assistita (PMA) e il sangue materno (6).

Una recente review ha evidenziato come nelle donne infertili vi sia una maggiore frequenza di positività di alcuni test per gli aPL rispetto ai controlli; l'associazione tra aPL e utilizzo delle tecniche di PMA, nella maggior parte degli studi, non è stata supportata. Due report suggeriscono una diminuzione della riserva ovarica in pazienti aPL positive, mentre la fertilità sembra rimanere preservata nelle donne con lupus eritematoso sistemico, il quale è comunemente associato a una positività di questi anticorpi. La frequenza di gravidanza diminuisce dopo la diagnosi e le donne con lupus hanno meno figli di quanto desiderato, a causa di molti fattori correlati alla malattia. In

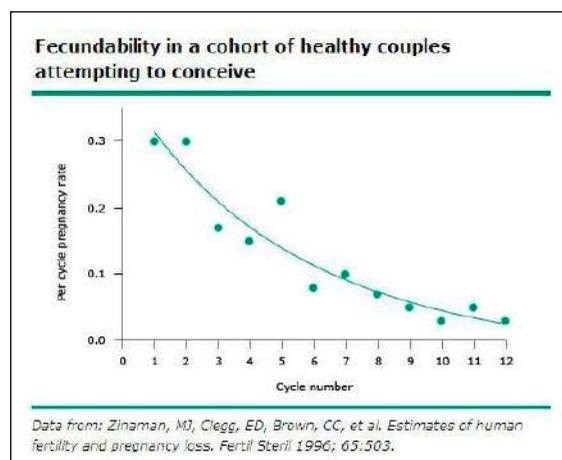


Figure 1 - Fecundabilità di coppie sane che ricercano il concepimento.

attesa di conclusioni definitive sulla relazione tra aPL e infertilità, i reumatologi dovrebbero effettuare un adeguato counseling volto a salvaguardare la fertilità delle pazienti (7).

In uno studio multicentrico retrospettivo di 62 gravidanze in pazienti classificabili come *aPL carriers* (positività degli aPL in assenza di malattia autoimmune sistemica e senza anamnesi di precedenti eventi aPL-correlati) (8) sono state osservate 8 complicanze (13%): 2 trombosi (1 arteriosa e 1 venosa) e 6 esiti gravidici avversi (1 aborto precoce, 2 morti endouterine e 3 pre-eclampsie). Dall'analisi multivariata emergeva come la triplice positività per aPL fosse un fattore indipendente associato a complicanze gravidiche ($p:0,01$; OR 21,3 (1,84-247)). Questo studio conferma l'importanza della stratificazione del rischio preconcezionale anche in donne asintomatiche ma che sono portatrici in un profilo aPL ad alto rischio.

Procreazione medicalmente assistita

Secondo la World Health Organization (WHO) l'infertilità è un fenomeno che interessa approssimativamente il 15% delle coppie. Negli USA è stato stimato come approssimativamente il 2% delle donne in età fertile riferisca di aver fatto riferimento una o più volte ad un centro per l'infertilità. Diversi sono i tipi di PMA possibili e tra essi la FIVET (Fecondazione in vitro con embryo-transfer) e la ICSI (Intracitoplasmatic Sperm Injection) prevedono una fase di stimolazione ovarica con estrogeni (associata ad aumentato rischio trombotico), che invece non è prevista per la IUI (inseminazione intrauterina) che avviene su ovulazione spontanea.

In uno studio multicentrico italiano sono stati analizzati i dati di 111 PMA (13 IUI, 44 FIVET - di cui 3 eterologhe -, 53 ICSI - di cui 14 eterologhe - e 1 embriodonazione) in 60 pazienti con malattie reumatologiche, di cui 23 (38,3%) presentavano positività per gli aPL (9). Di queste, 14 (12,6%) avevano effettuato la procedura in assenza di stimolazione ovarica, mentre le restanti 97 (87,4%) avevano ricevuto una stimolazione ovarica (in 3 casi era insorta una sindrome da iperstimolazione ovarica). Il tasso di gravidanza era del 38,7% per le procedure di tipo omologo e del 55,5% nelle procedure di tipo eterologo. Delle 46 gravidanze ottenute, 3 sono state complicate da PROM (Premature Rupture of Membranes), 3 da IUGR (Intra Uterine Growth Restriction), 3 da oligoidramnios, 3 da malformazioni fetali (di cui 2 severe e 1 con malformazioni multiple) e 1 da morte perinatale (1

bambino per malformazioni multiple ed estrema prematurità). Le complicanze materne sono state: 4 diabete gestazionale, 2 trombocitopenia, 2 pre-eclampsia, 2 placenta previa, 1 ipotiroidismo, 1 ipertensione gestazionale e 1 colestasi gravidica. Sono stati inoltre registrati 5 flare di malattia: 4 articolari [2 Artrite Reumatoide e 2 Lupus Eritematoso Sistemico (LES)] e 1 ematologico (LES, dopo sospensione volontaria della terapia). Non è stato riportato nessun episodio trombotico.

Uno studio francese ha preso in esame 37 donne, di cui 23 con LES (di cui 8 con aPL), 4 con LES e APS e 10 PAPS, le quali si sono sottoposte a un totale di 97 procedure di FIVET (11). Il numero mediano di cicli di FIVET è stato di 2,6 (1-8). Le gravidanze sono esitate con 23 nati vivi (3 gravidanze gemellari), 2 aborti spontanei, 2 interruzioni di gravidanza (per trisomia 13 e 21). Durante il follow-up si sono verificate 6 gravidanze spontanee. 26 donne (70%) hanno partorito almeno 1 bambino sano. Complicanze materne si sono verificate in 8 casi durante o dopo i cicli di FIVET (8%). Sono state rilevate inoltre 4 riacutizzazioni di LES (3 poliartriti e 1 enterite) e 4 eventi tromboembolici. È stato registrato un esordio di LES. Una scarsa aderenza al trattamento ha determinato l'insorgenza di 2 riacutizzazioni e 2 trombosi. Non è stata segnalata alcuna sindrome da iperstimolazione ovarica.

Raccomandazioni EULAR

Nel 2017 sono state pubblicate le raccomandazioni dell'EULAR (European Alliance of Associations for Rheumatology) riguardanti l'utilizzo delle tecniche di PMA nelle pazienti con LES, APS e aPL carrier (10). Da queste si evince che le tecniche di PMA, come i trattamenti di induzione dell'ovulazione e i protocolli di fecondazione in vitro, hanno un'efficacia comparabile nelle donne con LES e/o APS e nella popolazione generale e possono essere utilizzate in maniera sicura in pazienti con malattia stabile/inattiva. Sebbene sia difficile definire un protocollo unico, possono essere suggerite alcune misure generali per la profilassi nelle donne aPL positive sottoposte a stimolazione ovarica. Il tipo (aspirina a basso dosaggio (LDA); eparina a basso peso molecolare (EBPM)) e il dosaggio (profilattico vs terapeutico) del trattamento antitrombotico devono essere raccomandati come durante la gravidanza in base al profilo di rischio individuale. L'LDA deve essere interrotto tre giorni prima del prelievo degli ovociti e ripre-

so il giorno successivo. I pazienti che assumono EBPM devono interromperla almeno 12 ore prima della procedura e riprenderla lo stesso giorno purché non vi sia sanguinamento. Le pazienti con aPL positivi che non assumono LDA durante il periodo di stimolazione ovarica devono iniziare l'LDA il giorno del trasferimento dell'embrione, di solito in combinazione con EBPM (che verrà continuato durante la gravidanza).

aPL, fertilità/infertilità e PMA: conclusioni

Attualmente, non è presente alcuna solida prova che documenti una ridotta fertilità nelle donne con aPL. La stratificazione del rischio materno/fetale e il counseling preconcezionale sono fondamentali per la personalizzazione della terapia e del monitoraggio della gravidanza. In caso di PMA, se fosse necessaria la stimolazione ovarica, è fondamentale fornire una adeguata profilassi, per limitare il rischio trombotico. Per quanto non sia stato rilevato un impatto degli aPL sul tasso di successo delle PMA nelle pazienti che presentano aPL, è necessario informare le pazienti dell'aumentato rischio di complicanze materno/fetali in queste situazioni e offrire una adeguata profilassi per minimizzare questo rischio qualora la paziente intendesse procedere con la PMA.

BIBLIOGRAFIA

1. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost.* 2006; 4: 295-306.
2. Zinaman MJ, Clegg ED, Brown CC, O'Connor J, Selevan SG. Estimates of human fertility and pregnancy loss. *Fertil Steril.* 1996; 65: 503-9. PMID: 8774277.
3. el-Roeiy A, Gleicher N, Friberg J, Confino E, Dudkiewicz A. Correlation between peripheral blood and follicular fluid autoantibodies and impact on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 1987; 70: 163-70. PMID: 3601277.
4. Matsubayashi H, Sugi T, Arai T, Shida M, Kondo A, Suzuki T, et al. IgG-antiphospholipid antibodies in follicular fluid of IVF-ET patients are related to low fertilization rate of their oocytes. *Am J Reprod Immunol.* 2006; 55: 341-8.
5. Mak IY, Brosens JJ, Christian M, Hills FA, Chamley L, Regan L, White JO. Regulated expression of signal transducer and activator of transcription, Stat 5, and its enhancement of PRL expression in human endometrial stromal cells in vitro. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 2581-8.
6. Ulcova-Galova Z. The role of antiphospholipid antibodies (aPLs) in infertile women: the long-lasting experience. *Reprod Med Biol.* 2014; 14, 49-55. Published 2014 Oct 7.
7. Chighizola CB, Raimondo MG, Meroni PL. Does APS Impact Women's Fertility? *Curr Rheumatol Rep.* 2017; 19: 33.
8. Lazzaroni MG, Fredi M, Andreoli L, Chighizola CB, Del Ross T, Gerosa M, et al. Triple Antiphospholipid (aPL) Antibodies Positivity Is Associated With Pregnancy Complications in aPL Carriers: A Multicenter Study on 62 Pregnancies. *Front Immunol.* 2019; 10: 1948.
9. Reggia R, Andreoli L, Sebbar H, Canti V, Caccarelli F, Favaro M, et al. An observational multicentre study on the efficacy and safety of assisted reproductive technologies in women with rheumatic diseases. *Rheumatol Adv Pract.* 2019; 3: rkz005.
10. Orquevaux P, Masseau A, Le Guern V, Gayet V, Vauthier D, Guettrot-Imbert G, et al. In Vitro Fertilization in 37 Women with Systemic Lupus Erythematosus or Antiphospholipid Syndrome: A Series of 97 Procedures. *J Rheumatol.* 2017.
11. Andreoli L, Bertias GK, Agmon-Levin N, Brown S, Cervera R, Costedoat-Chalumeau N et al EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 476-485.

MIOSITI E SINDROME DI SJÖGREN

Moderatori: C. Baldini (Pisa), L. Cavagna (Pavia)

- La miopatia non infiammatoria nella diagnosi differenziale: mimic e conundrum
Relatore: G. Siciliano (Pisa)
- Unmet needs nella diagnosi e terapia delle miopatie infiammatorie
Relatore: F. Iannone (Bari)
- La sindrome di Sjögren primaria nell'era della medicina di precisione
Relatore: R. Giacomelli (Roma)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

LA MIOPATIA NON INFIAMMATORIA NELLA DIAGNOSI DIFFERENZIALE: MIMIC E CONUNDRUM

G. SICILIANO

Pisa

Non pervenuto.

UNMET NEEDS NELLA DIAGNOSI E TERAPIA DELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE

F. IANNONE

Bari

Non pervenuto.

LA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA NELL'ERA DELLA MEDICINA DI PRECISIONE

R. GIACOMELLI

Roma

Non pervenuto.

LE MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO

Moderatori: B. Frediani (Siena), M. Rossini (Verona)

- La salute dell'osso nel LES
Relatore: D. Gatti (Verona)
- Il metabolismo osseo nell'artrite psoriasica
Relatore: A. Del Puente (Napoli)
- Vitamina D e malattie del connettivo
Relatore: F.P. Cantatore (Foggia)
- Massa ossea e osteoartrosi
Relatore: G. Bianchi (Genova)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

LA SALUTE DELL'OSSO NEL LES

D. GATTI, G. ADAMI, A. FASSIO

U.O.C. Reumatologia, Università di Verona

Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia cronica autoimmune infiammatoria che si caratterizza per la presenza di autoanticorpi, deposizione di immunocomplessi, attivazione linfocitaria e danno strutturale a carico di potenzialmente qualsiasi organo ed apparato (1). Il coinvolgimento osteoarticolare è particolarmente frequente raggiungendo fino al 90% dei pazienti con pesanti ricadute dal punto di vista di qualità della vita (2, 3). Numerose sono le ragioni che possono spiegare la presenza di una scarsa salute ossea in pazienti affetti da LES: lo stato infiammatorio cronico che favorisce il riassorbimento osseo, l'azione della terapia steroidea cronica e la frequente carenza vitaminica D (4). Malgrado gran parte delle donne con LES sia relativamente giovane e in fase premenopausale, il rischio di frattura nel LES è inappropriatamente elevato proprio a causa di questi fattori (5) senza nessuna interferenza dell'età. Inoltre il rischio appare essere elevato rispetto alle pari età sane, specialmente in presenza di nefrite lupica e rimane elevato anche dopo correzione per la terapia steroidea e le eventuali comorbilità (6). Questo fatto dimostra come una perdita ossea sistemica possa dipendere quindi dalla malattia di base di per sé. Non ci stupisce che uno stato infiammatorio cronico possa giustificare da solo questo fatto, come siamo abituati a vedere nella Artrite Reumatoide (AR). Tuttavia va sottolineato come nel LES la perdita ossea sistemica non si accompagni, proprio a differenza della AR, ad un danno osseo locale di tipo erosivo malgrado biopsie sinoviali siano risultate non così differenti tra le due patologie. Una artrite erosiva, esito di un danno osseo locale, viene infatti riportata in meno

dei 5% dei pazienti dimostrando come nel LES il coinvolgimento dell'osso sia peculiare e le nostre conoscenze sui meccanismi che lo caratterizzano siano ancora tutte da chiarire.

BIBLIOGRAFIA

1. Tsokos GC. Systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med.* 2011; 365: 2110-21.
2. Sakamoto AP, Silva CA, Ferriani MP, et al. Characterization of chronic arthritis in a multicenter study of 852 childhood-onset systemic lupus erythematosus patients. *Rheumatol Int.* 2016; 36: 1641-8.
3. Gormezano NW, Silva CA, Aikawa NE, et al. Chronic arthritis in systemic lupus erythematosus: distinct features in 336 paediatric and 1830 adult patients. *Clin Rheumatol.* 2016; 35: 227-31.
4. Lee C, Almagor O, Dunlop DD, Manzi S, Spies S, Chadha AB, et al. Disease damage and low bone mineral density: An analysis of women with systemic lupus erythematosus ever and never receiving corticosteroids. *Rheumatology (Oxford).* 2006; 45: 53-60.
5. Carli L, Tani C, Spera V, Vagelli R, Vagnani S, Mazzantini M, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus Sci Med.* 2016; 3: e000098.
6. Tedeschi SK, Kim SC, Guan H, Grossman JM, Costenbader KH. Comparative Fracture Risks Among United States Medicaid Enrollees With and Those Without Systemic Lupus Erythematosus. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1141-6.

IL METABOLISMO OSSEO NELL'ARTRITE PSORIASICA

A. DEL PUENTE

Napoli

Non pervenuto.

VITAMINA D E MALATTIE DEL CONNETTIVO

F.P. CANTATORE, S. BERARDI

Rheumatology Clinic, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Foggia, Ospedali Riuniti, Foggia

La Vitamina D è una vitamina liposolubile che agisce come un ormone steroideo con effetti endocrini, paracrini ed autocrini. Oltre al ruolo di controllo del metabolismo osseo, sembra essere coinvolta nella regolazione di altre funzioni fisiologiche di cellule e tessuti del sistema immunitario, nervoso, cardiovascolare e nel metabolismo dei lipidi (1).

Il Colecalciferolo (D₃) è il precursore inattivo, idrossilato prima nel fegato a 25 idrossivitamina D - 25(OH) D o calcidiolo, la forma circolante più rilevante di Vitamina D e la più utilizzata per valutarne i livelli sierici (2-3), poi nel rene a 1,25 diidrossivitamina D - 1,25(OH)₂D o calcitriolo (4), metabolita biologicamente attivo, che entra nelle cellule target legando il recettore per la Vitamina D (VDR) per indurre l'effetto biologico [oltre 30 tipi di cellule esprimono il VDR (5)].

La presenza di VDR e dell'enzima 1 α idrossilasi (CYP27B1) attivante la vitamina D è stata dimostrata sulle cellule dell'immunità innata e adattativa, inclusi i macrofagi, le cellule dendritiche, i linfociti T e B (6-11), suggerendo un possibile ruolo della vitamina D nella regolazione di tale sistema (12). La vitamina D ha una importante funzione di regolatore della risposta immunitaria innata, caratterizzata dall'attivazione di monociti e macrofagi, capaci di riconoscere determinate strutture dei patogeni (PAMP - termed pathogen-associated molecular patterns), e rappresentanti la prima linea di difesa contro gli agenti esogeni, stimolando la chemiotassi e la fagocitosi da parte delle cellule immunitarie, ed attivando la trascrizione di peptidi antimicrobici come la catelicidina, che è un diretto target di trascrizione del complesso 1,25(OH)₂D-VDR (11, 13-15). Inoltre, monociti e altre cellule presentanti l'antigene (APCs), specie le cellule dendritiche (DCs), sono importanti target per gli effetti immunomodulanti della vitamina D. Le APCs presentano l'antigene alle cellule B e T per la risposta immunitaria adattativa (16). In assenza di infiammazione, le DCs rimangono immature ed esprimono bassi livelli del complesso maggiore

di istocompatibilità (MHC) di classe II e di molecole costimolatorie (CD40, CD80, CD86), promuovendo la differenziazione delle cellule Treg (con riduzione della secrezione di IL12, aumentata produzione della IL10); la supplementazione con vitamina D inibisce la maturazione delle DCs, sopprimendo la presentazione dell'antigene e supportando una risposta delle cellule T tollerogena (16-19). Ci sono crescenti evidenze da studi in vitro e su modelli animali che il metabolita attivo della vitamina D possa sopprimere le risposte Th1 e Th17 e promuovere la risposta Th2 stimolando la produzione di IL-4, IL-5, IL-10, pur essendoci dati contrastanti in tal senso (20-22).

Gli effetti della vitamina D possono anche essere osservati sulle cellule B, in quanto sembra inibire in vitro la produzione e secrezione di autoanticorpi (23). La capacità del metabolita attivo di sopprimere la proliferazione delle cellule B e la produzione di immunoglobuline è considerato un effetto indiretto mediato dalle cellule T helper (24), ma ci sono anche effetti diretti del calcitriolo sull'omeostasi delle cellule B, come l'effetto inibitorio sulle cellule della memoria e sulla generazione di plasmacellule, nonché la promozione dell'apoptosi delle plasmacellule (11, 25, 26).

I livelli di vitamina D richiesti per supportare una ottimale risposta immune non sono noti, ma verosimilmente devono corrispondere almeno a quelli richiesti per mantenere un ottimale metabolismo osseo (27).

Si ipotizza che la carenza di vitamina D si associ a malattie autoimmunitarie come Artrite Reumatoide e Malattie del Connettivo (CTD) (4, 6, 28-30). Inoltre, alcuni polimorfismi del gene per VDR (ApaI, FokI, BsmI, TaqI) sono associati al rischio di sviluppare disordini autoimmunitari (31, 32).

Risulta ancora poco chiara l'esatta correlazione tra vitamina D e malattie autoimmuni a causa della complessità dei sistemi di regolazione dell'immunità, ma diverse patologie autoimmuni sono state collegate a bassi livelli sierici di vitamina D,

inclusi il morbo di Crohn, l'Artrite Reumatoide, il diabete mellito di tipo 1, la sclerosi multipla e CTD come il lupus eritematoso sistemico (LES) (33-38).

I dati di letteratura non sono sufficienti per dimostrare una correlazione significativa tra livelli di vitamina D e incidenza delle malattie autoimmuni; in questo campo c'è carenza di studi clinici randomizzati controllati (39).

Le CTD sono un gruppo di patologie accomunate da una eziologia multifattoriale, dalla presenza di autoanticorpi e dal coinvolgimento del tessuto connettivo. Vista l'influenza della vitamina D sul sistema immunitario, è stato suggerito un suo potenziale ruolo nella patogenesi delle patologie autoimmuni quali le CTD (31).

SINDROME DI SJÖGREN (SS) E VITAMINA D

La relazione tra bassi livelli sierici di Vitamina D e SS non è chiara; ci sono pochi dati in letteratura con risultati spesso contrastanti.

Erten et al. hanno valutato i livelli sierici di 25(OH)D in un gruppo di pazienti affetti da SS rispetto a soggetti sani, riscontrando dei livelli di vitamina D molto bassi tra le donne affette da SS rispetto alle donne sane, differenza non rilevata tra uomini affetti da SS e uomini del gruppo di controllo (40). Al contrario, in uno studio retrospettivo, Sandhya e coll. non hanno trovato differenze significative nei livelli di vitamina D tra soggetti affetti da SS e popolazione generale, anche se bassi livelli di 25(OH)D sembrano associati a un più basso indice ESSDAI (*EULAR Sjögren's syndrome disease activity index*) e ad una più bassa prevalenza di coinvolgimento polmonare; inoltre, pazienti affetti da SS con livelli di 25(OH)D ≤ 30 ng/ml presentano un rischio oltre due volte maggiore di positività del Fattore Reumatoide e di un più alto grado alla biopsia delle ghiandole salivari minori (41). In un altro lavoro, in cui sono stati dosati i livelli di 25(OH)D in 176 pazienti affetti da SS primaria e 163 volontari sani provenienti da diverse nazioni europee, i livelli sierici nei pazienti malati, sebbene ridotti, non sono risultati significativamente più bassi di quelli del gruppo controllo; tuttavia, riguardo le manifestazioni extraghiandolari di malattia, il linfoma è stato diagnosticato nel 4,3% di pazienti con SS, che avevano livelli più bassi di vitamina D rispetto ai pazienti con SS senza linfoma ($13,2 \pm 6,25$ ng/ml vs $22,8$ ng/ml) (42). Baldini et al. hanno valutato la prevalenza di ipovitaminosi

D in pazienti con SS primaria agli stadi precoci di malattia in relazione alle manifestazioni cliniche ed all'attività di malattia misurata con ESSDAI, non rilevando differenze significative tra casi e controlli, ad eccezione di una correlazione tra valori di 25(OH)D < 0 ng/ml e leucocitopenia (43).

Nella patogenesi della SS, lo stimolo cronico delle cellule B gioca un ruolo chiave (44), e fattori associati a tale attivazione, come i livelli sierici di BAFF (*B cell activating factor belonging to the tumor necrosis factor family*) sarebbero correlati all'attività di malattia (45). A questo proposito Lee e coll. hanno studiato l'associazione tra attività di malattia (misurata con ESSDAI), livelli sierici di 25(OH)D e di BAFF in pazienti con SS primaria rispetto a un gruppo controllo di pazienti con sindrome secca. I livelli di 25(OH)D sono risultati significativamente più bassi nei pazienti SS rispetto ai controlli di pari età e sesso; l'ESSDAI era negativamente associato con i livelli sierici di 25(OH)D e positivamente associato con BAFF nei pazienti con SS (46). Una metanalisi che ha considerato 9 studi caso-controllo pubblicati tra il 1999 e il 2018 e che ha incluso 549 pazienti con SS e 10.82 controlli, ha paragonato i livelli di vitamina D in pazienti con SS e in controlli sani: 4 dei 9 studi hanno riportato livelli di vitamina D significativamente più bassi nei pazienti con SS rispetto ai controlli sani, negli altri 5 studi i livelli medi di vitamina D nei pazienti SS sono risultati simili ai controlli sani (47).

Visti i dati contrastanti sono necessari ulteriori studi per meglio svelare il ruolo della vitamina D nella patogenesi e l'influenza sull'attività di malattia nella SS.

CONNETTIVITE INDIFFERENZIATA (UCTD) E VITAMINA D

Zold et al. hanno valutato diversi aspetti dell'ipovitaminosi D in un gruppo di pazienti con UCTD. Hanno rilevato livelli sierici significativamente più bassi in inverno; le manifestazioni dermatologiche, la pleurite, alti livelli sierici di anti-U1-RNP, anti-SSA, anti-CCP sono più frequenti in pazienti con bassi livelli sierici di 25(OH)D (48), e pazienti che progredivano in una forma specifica di connettivite avevano livelli sierici di vitamina D più bassi di quelli che mantenevano la diagnosi di UCTD, suggerendo un ruolo della vitamina D nell'arrestare il passaggio da forma indifferenziata a forma differenziata di connettivite (49).

LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) E VITAMINA D

L'influenza della vitamina D sull'immunità innata e adattativa potrebbe avere effetti positivi nel LES. Infatti essa aumenta il numero di linfociti Treg ed ha azione inibitoria sulla differenziazione delle cellule B e sulla produzione di autoanticorpi (26). Inoltre, lega il VDR delle cellule dendritiche plasmocitoidi modulando la produzione di interferone alfa (IFN α) (50), citochina coinvolta nella patogenesi del LES; è stata dimostrata una associazione tra alti livelli di IFN α e attività di malattia (51). Diversi lavori riportano una maggiore prevalenza di ipovitaminosi D nei pazienti con LES rispetto alla popolazione generale (52, 53), così come nelle forme cutanee di lupus (54), dato che non sorprende, considerata la tendenza ad evitare l'esposizione solare diretta dei pazienti con LES, la frequente concomitanza di insufficienza renale, e l'uso di farmaci quali glucocorticoidi, antimalarici, inibitori della calcineurina, influendo in tal modo negativamente sul metabolismo della vitamina D e sull'espressione di VDR (7, 55).

Uno studio ha dimostrato, inoltre, che l'ipovitaminosi D è più comune nei pazienti con LES e nella popolazione sana con ANA positività rispetto ai sani ANA negativi, per cui la vitamina D influirebbe sulla produzione di autoanticorpi anche negli individui apparentemente sani, suggerendo che l'ipovitaminosi D nelle patologie autoimmuni non è solo conseguenza del cambio di stile di vita (56), ma può avere un ruolo causale nella eziologia e patogenesi del LES (57). Uno studio longitudinale aiuterebbe a valutare se, in pazienti ANA positivi con ipovitaminosi D, la correzione della carenza vitaminica possa ridurre il titolo degli ANA.

L'associazione positiva tra attività di malattia (valutata con SLEDAI - SLE Disease Activity Index) e prevalenza di ipovitaminosi D è stata dimostrata in diversi studi (58, 59), ma altri lavori non la confermano (60, 61). Mok et al. hanno riscontrato che i livelli sierici di vitamina D sono negativamente correlati con l'attività clinica di malattia e con il titolo anticorpale di anti ds-DNA, ma non con i livelli di C3 e C4 nei pazienti con LES, così da ipotizzare che la vitamina D possa avere un ruolo come inibitore della produzione autoanticorpale (59). Un lavoro di Dutta et al. ha mostrato che l'ipovitaminosi D è presente nel 90.8% dei pazienti affetti da LES, e che i livelli sierici di vitamina D sono inversamente associati con lo SLEDAI (62).

Al contrario un altro gruppo di lavoro ha rilevato solo piccole variazioni nell'attività di malattia (riduzione dello score SLEDAI di 0,22 per un incremento di 20 ng/ml dei livelli sierici di vitamina D) e nella proteinuria in risposta a supplementazione di vitamina D (63).

La mancanza di miglioramento clinico dopo supplementazione di vitamina D trovata in alcuni studi potrebbe essere correlata all'uso di dosi insufficienti a controllare la disregolazione autoimmune o a prevenire lo sviluppo di malattia (61).

Il LES è associato con una più alta incidenza di malattia cardiovascolare, importante causa di morbidità e mortalità nelle donne affette da tale patologia autoimmune (64). Alcuni studi mostrano che l'ipovitaminosi D è associata ad un incremento del rischio di sviluppare una malattia cardiovascolare (65). Mellor-Pita et al. hanno mostrato una significativa associazione tra i livelli di vitamina D e la perdita di elasticità delle pareti arteriose nel LES, caratteristica già precedentemente evidenziata in altri lavori meno recenti (66-68). Inoltre, pazienti con più alti livelli sierici di vitamina D sembrano avere una migliore funzionalità endoteliale (69). In uno studio in cui sono stati reclutati 890 pazienti affetti da LES è stato rilevato che ai soggetti con un valore al basale di vitamina D più basso si associavano più fattori di rischio cardiovascolare, come ipertensione arteriosa sistemica e dislipidemia, oltre ad una maggiore attività di malattia all'esordio (70), anche se tali dati non sono confermati da altri studi (71, 72), per cui la relazione tra livelli sierici di vitamina D e patologie cardiovascolari nei pazienti affetti da LES rimane ancora da chiarire.

La supplementazione di Vitamina D in pazienti con LES ha mostrato risultati contrastanti. 6 mesi di supplementazione con colecalciferolo 50.000 UI a settimana sono stati associati a significativo miglioramento nello score SLEDAI rispetto al gruppo placebo (73); altri studi hanno tratto conclusioni simili (61, 63), ma il gruppo di Al-Kushi et al. non ha rilevato miglioramenti nell'attività di malattia dopo 6 mesi di supplementazione di calcio e vitamina D in pazienti con LES (55), così come in altri lavori (74, 75), tra cui quello del gruppo di Rittherhouse et al., dove si segnala, però, che solo una piccola percentuale dei pazienti con LES ha raggiunto adeguati livelli di 25(OH)D dopo la supplementazione orale (56).

SCLEROSI SISTEMICA (SSc) E VITAMINA D

Diversi lavori hanno mostrato una elevata frequenza di bassi livelli sierici di vitamina D nei pazienti affetti da SSc rispetto ai controlli sani, come confermato anche da una recente revisione della letteratura (76, 77). La ridotta esposizione alla luce solare, la difficoltosa produzione di vitamina D nella cute inspessita e fibrosa dei pazienti sclerodermici, il ridotto introito con la dieta per il malassorbimento gastrointestinale sono fattori predisponenti all'ipovitaminosi D in questi pazienti (78).

Considerati gli effetti della vitamina D sul sistema immunitario, non è chiaro se l'ipovitaminosi D è una conseguenza della SSc o gioca un ruolo nella sua patogenesi. Gli studi che hanno valutato una correlazione tra l'ipovitaminosi D e le caratteristiche cliniche ed attività di malattia della SSc non sono concordi e sono caratterizzati da un campione numericamente limitato (79).

Pazienti con deficienza di vitamina D (<10 ng/ml) sembrano avere una malattia più severa rispetto ai soggetti con insufficienza (10-30 ng/ml), in particolare per ciò che riguarda il coinvolgimento polmonare (80). Arnson et al. hanno reclutato un campione di 327 pazienti con SSc, riscontrando una relazione inversa tra livelli sierici di vitamina D ed impegno cutaneo misurato con il Rodnan skin score (78). Il nostro gruppo di lavoro ha rilevato che i livelli di vitamina D sono più bassi nella forma diffusa di SSc rispetto a quella localizzata, ed inversamente correlati al grado di fibrosi cutanea, ma non ci sono differenze riguardo il coinvolgimento degli organi interni, ad eccezione della malattia polmonare interstiziale che mostra una prevalenza più alta nelle forme diffuse di SSc (81). Zerr et al. hanno mostrato che il VDR regola negativamente il Transforming Growth Factor β -TGF- β , coinvolto nella patogenesi della SSc, per cui bassi livelli di vitamina D e ridotta espressione di VDR stimolano la sensibilità dei fibroblasti verso il segnale di TGF- β , favorendo la iperattivazione dei fibroblasti in corso di SSc (82). L'attivazione del VDR tramite l'agonista selettivo paricalcitolio riduce gli effetti stimolatori di TGF- β sui fibroblasti, inibisce il rilascio di collagene e la differenziazione dei miofibroblasti (83).

Il coinvolgimento polmonare e cardiaco sembra essere più importante nei pazienti affetti da SSc aventi bassi livelli di vitamina D (84), ed alcuni studi suggeriscono una associazione tra deficienza/insufficienza di vitamina D ed ipertensione ar-

teriosa polmonare (PAH) (85, 86), forse legata al possibile ruolo del calcitriolo (forma attiva della vitamina D) nel ridurre l'espressione del fattore HIF-1 α (hypoxia-inducible factor 1 α), coinvolto nella patogenesi della PAH (87).

Inoltre, Caimmi et al. hanno mostrato che pazienti con ipovitaminosi D presentano un aumentato rischio di sviluppare ulcere digitali (88). Una metanalisi che ha messo in relazione l'ipovitaminosi D con la SSc ha mostrato che i pazienti con SSc hanno più bassi livelli di Vitamina D rispetto ai controlli sani, e nei pazienti con forma diffusa i livelli sierici di vitamina D sono significativamente più bassi che nei pazienti con forma limitata, anche se il grado di ipovitaminosi D non è correlato alla severità del quadro clinico (89).

PROSPETTIVE FUTURE

Svariati lavori hanno mostrato una relazione tra livelli sierici di vitamina D, manifestazioni cliniche e presenza di autoanticorpi, suggerendo un nesso con connettiviti e altre malattie autoimmuni. La principale limitazione degli studi fruibili è l'eterogeneità dei campioni e dei vari metodi usati per valutare i livelli di vitamina D, che non permettono di raggiungere risultati univoci che dimostrino un link diretto tra bassi livelli di vitamina D e patologie autoimmunitarie.

Non vi è accordo ufficiale per il più appropriato schema di supplementazione di vitamina D in grado di modificare l'omeostasi immunologica. Probabilmente il valore ottimale varia da paziente a paziente e andrebbero messi in atto approcci personalizzati per raggiungere sufficienti livelli di 25(OH)2D.

Andrebbero attuati trials clinici randomizzati e controllati, valutanti la dose ed il tipo di vitamina D che andrebbe supplementata, considerato che la mancanza di miglioramento clinico dopo supplementazione di vitamina D rilevata in vari studi potrebbe essere legata all'uso di una dose insufficiente per controllare la disregolazione autoimmune o prevenire lo sviluppo della malattia. Inoltre, un più lungo periodo di follow up potrebbe chiarire la correlazione tra patogenesi e manifestazioni cliniche collegate ai livelli sierici di vitamina D.

Infine, vista l'importanza del VDR sulla regolazione della risposta immunitaria, sono altresì necessari studi sui polimorfismi del VDR per identificare eventuali predisposizioni a sviluppare malattie autoimmuni.

BIBLIOGRAFIA

1. Haddad JG, Matsuoka LY, Hollis BW, Hu YZ, Wortsman J. Human plasma transport of vitamin D after its endogenous synthesis. *J Clin Invest.* 1993; 91: 2552-5.
2. Kiraly SJ, Kiraly MA, Hawe RD, Makhani N. Vitamin D as a neuroactive substance: review. *ScientificWorldJournal.* 2006; 6: 125-39.
3. Sypniewska G, Sobanska I, Pater A, Kedziora-Kornatowska K, Nowacki W. Does serum osteoprotegerin level relate to fragility fracture in elderly women with low vitamin D status? *Med Sci Monit.* 2010; 16: CR96-101.
4. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007; 357: 266-81.
5. Lee SM, Meyer MB, Benkusky NA, O'Brien CA, Pike JW. The impact of VDR expression and regulation in vivo. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2018; 177: 36-45.
6. Arnson Y, Amital H, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity: new aetiological and therapeutic considerations. *Ann Rheum Dis.* 2007; 66: 1137-42.
7. Mok CC. Vitamin D and systemic lupus erythematosus: an update. *Expert Rev Clin Immunol.* 2013; 9: 453-63.
8. Bhalla AK, Amento EP, Clemens TL, Holick MF, Krane SM. Specific high-affinity receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D3 in human peripheral blood mononuclear cells: presence in monocytes and induction in T lymphocytes following activation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1983; 57: 1308-10.
9. Bartels LE, Hvas CL, Agnholt J, Dahlerup JF, Agger R. Human dendritic cell antigen presentation and chemotaxis are inhibited by intrinsic 25-hydroxy vitamin D activation. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10: 922-8.
10. Tung YC, Ou TT, Tsai WC. Elevated 1- α hydroxylase activity in monocytes from patients with active tuberculosis. *Clin Dev Immunol.* 2013; 2013: 928138.
11. Koeffler HP, Reichel H, Bishop JE, Norman AW. gamma-Interferon stimulates production of 1,25-dihydroxyvitamin D3 by normal human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 1985; 127: 596-603.
12. Deluca HF, Cantorna MT. Vitamin D: its role and uses in immunology. *FASEB J.* 2001; 15: 2579-85.
13. Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol.* 2005; 17: 1-14.
14. Wang TT, Nestel FP, Bourdeau V, et al. Cutting edge: 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression. *J Immunol.* 2004; 173: 2909 - 12. Erratum in: *J Immunol.* 2004; 173: following 6489. Hanrahan, JH (corrected to Hanrahan, JW).
15. Gombart AF, Borregaard N, Koeffler HP. Human cathelicidin antimicrobial peptide (CAMP) gene is a direct target of the vitamin D receptor and is strongly up-regulated in myeloid cells by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *FASEB J.* 2005; 19: 1067-77.
16. Prietl B, Treiber G, Pieber TR, Amrein K. Vitamin D and immune function. *Nutrients.* 2013; 5: 2502-21.
17. Penna G, Adorini L. 1 Alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 inhibits differentiation, maturation, activation, and survival of dendritic cells leading to impaired alloreactive T cell activation. *J Immunol.* 2000; 164: 2405-11.
18. Adorini L, Penna G, Giarratana N, Uskokovic M. Tolerogenic dendritic cells induced by vitamin D receptor ligands enhance regulatory T cells inhibiting allograft rejection and autoimmune diseases. *J Cell Biochem.* 2003; 88: 227-33.
19. Cutolo M, Paolino S, Sulli A, Smith V, Pizzorni C, Serio B. Vitamin D, steroid hormones, and autoimmunity. *Ann N Y Acad Sci.* 2014; 1317: 39-46.
20. Staeva-Vieira TP, Freedman LP. 1,25-dihydroxyvitamin D3 inhibits IFN-gamma and IL-4 levels during in vitro polarization of primary murine CD4+ T cells. *J Immunol.* 2002; 168: 1181-9.
21. Prietl B, Treiber G, Mader JK, et al. High-dose cholecalciferol supplementations significantly increases peripheral CD4+ Tregs in healthy adults without negatively affecting the frequency of other immune cells. *Eur J Nutr.* 2014; 53: 751-9.
22. Vasilyevna Belyaeva I, Pavlovitch Churilov L, Robertovna Mikhailova L, Vladimirovitch Nikolaev A, Andreevna Starshinova A, Kazimirovitch Yablonsky P. Vitamin D, Cathelicidin, Prolactin, Autoantibodies, and Cytokines in Different Forms of Pulmonary Tuberculosis versus Sarcoidosis. *Isr Med Assoc J.* 2017; 19: 499-505.
23. Linker-Israeli M, Elstner E, Klinenberg JR, Wallace DJ, Koeffler HP. Vitamin D(3) and its synthetic analogs inhibit the spontaneous in

- vitro immunoglobulin production by SLE-derived PBMC. *Clin Immunol.* 2001; 99: 82-93.
24. Lemire JM, Adams JS, Sakai R, Jordan SC. 1 α ,25-dihydroxyvitamin D₃ suppresses proliferation and immunoglobulin production by normal human peripheral blood mononuclear cells. *J Clin Invest.* 1984; 74: 657-61.
 25. Mora JR, Iwata M, von Andrian UH. Vitamin effects on the immune system: vitamins A and D take centre stage. *Nat Rev Immunol.* 2008; 8: 685-98.
 26. Chen S, Sims GP, Chen XX, Gu YY, Chen S, Lipsky PE. Modulatory effects of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ on human B cell differentiation. *J Immunol.* 2007; 179: 1634-47.
 27. Cantorna MT, Mahon BD. Mounting evidence for vitamin D as an environmental factor affecting autoimmune disease prevalence. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229: 1136-42.
 28. Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y. Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013; 45: 256-66.
 29. Rosen Y, Daich J, Soliman I, Brathwaite E, Shoenfeld Y. Vitamin D and autoimmunity. *Scand J Rheumatol.* 2016; 45: 439-447.
 30. Azrielant S, Shoenfeld Y. Eppur Si Muove: vitamin D is essential in preventing and modulating SLE. *Lupus.* 2016; 25: 563-72.
 31. Mahto H, Tripathy R, Das BK, Panda AK. Association between vitamin D receptor polymorphisms and systemic lupus erythematosus in an Indian cohort. *Int J Rheum Dis.* 2018; 21: 468-76.
 32. Mao S, Huang S. Association between vitamin D receptor gene BsmI, FokI, ApaI and TaqI polymorphisms and the risk of systemic lupus erythematosus: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2014; 34: 381-8.
 33. Cantorna MT. Vitamin D and its role in immunology: multiple sclerosis, and inflammatory bowel disease. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006; 92: 60-4.
 34. Adorini L, Penna G. Control of autoimmune diseases by the vitamin D endocrine system. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2008; 4: 404-12.
 35. Harris SS. Vitamin D in type 1 diabetes prevention. *J Nutr.* 2005; 135: 323-5.
 36. Beretich BD, Beretich TM. Explaining multiple sclerosis prevalence by ultraviolet exposure: a geospatial analysis. *Mult Scler.* 2009; 15: 891-8.
 37. Goswami R, Marwaha RK, Gupta N, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and its relationship with thyroid autoimmunity in Asian Indians: a community-based survey. *Br J Nutr.* 2009; 102: 82-6.
 38. Kamen D, Aranow C. Vitamin D in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2008; 20: 532-7.
 39. Antico A, Tampona M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012; 12: 127-36.
 40. Erten Ş, Şahin A, Altunoğlu A, Gemcioğlu E, Koca C. Comparison of plasma vitamin D levels in patients with Sjögren's syndrome and healthy subjects. *Int J Rheum Dis.* 2015; 18: 70-5.
 41. Sandhya P, Mahasampath G, Mashru P, Bondu JD, Job V, Danda D. Vitamin D Levels and Associations in Indian Patients with Primary Sjögren's Syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2017; 11: OC33-OC36.
 42. Agmon-Levin N, Kivity S, Tzioufas AG, et al. Low levels of vitamin-D are associated with neuropathy and lymphoma among patients with Sjögren's syndrome. *J Autoimmun.* 2012; 39: 234-9.
 43. Baldini C, Delle Sedie A, Luciano N, et al. Vitamin D in "early" primary Sjögren's syndrome: does it play a role in influencing disease phenotypes? *Rheumatol Int.* 2014; 34: 1159-64.
 44. Mariette X, Gottenberg JE. Pathogenesis of Sjögren's syndrome and therapeutic consequences. *Curr Opin Rheumatol.* 2010; 22: 471-7.
 45. Quartuccio L, Salvin S, Fabris M, et al. BLYS upregulation in Sjögren's syndrome associated with lymphoproliferative disorders, higher ESSDAI score and B-cell clonal expansion in the salivary glands. *Rheumatology (Oxford).* 2013; 52: 276-81.
 46. Lee SJ, Oh HJ, Choi BY, et al. Serum 25-Hydroxyvitamin D₃ and BAFF Levels Are Associated with Disease Activity in Primary Sjögren's Syndrome. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 5781070.
 47. Li L, Chen J, Jiang Y. The association between vitamin D level and Sjögren's syndrome: A meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2019; 22: 532-3.
 48. Zold E, Szodoray P, Gaal J, et al. Vitamin D

- deficiency in undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: R123.
49. Cutolo M. Vitamin D or hormone D deficiency in autoimmune rheumatic diseases, including undifferentiated connective tissue disease. *Arthritis Res Ther.* 2008; 10: 123.
 50. Penna G, Amuchastegui S, Giarratana N, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 selectively modulates tolerogenic properties in myeloid but not plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol.* 2007; 178: 145-53.
 51. Crow MK, Kirou KA. Interferon-alpha in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2004; 16: 541-7.
 52. Kamen DL, Aranow C. The link between vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep.* 2008; 10: 273-80.
 53. 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.
 54. Cutillas-Marco E, Morales-Suárez-Varela M, Marquina-Vila A, Grant W. Serum 25-hydroxyvitamin D levels in patients with cutaneous lupus erythematosus in aMediterranean region. *Lupus.* 2010; 19: 810-4.
 55. Al-Kushi AG, Azzeh FS, Header EA, et al. Effect of Vitamin D and Calcium Supplementation in Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *Saudi J Med Med Sci.* 2018; 6: 137-142.
 56. Ritterhouse LL, Crowe SR, Niewold TB, et al. Vitamin D deficiency is associated with an increased autoimmune response in healthy individuals and in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 2011; 70: 1569-74.
 57. Pakpoor J, Pakpoor J. Vitamin D deficiency and systemic lupus erythematosus: cause or consequence?. *Oman Med J.* 2013; 28: 295.
 58. Amital H, Szekanecz Z, Szücs G, et al. Serum concentrations of 25-OH vitamin D inpatients with systemic lupus erythematosus (SLE) are inversely related to disease activity: is it time to routinely supplement patients with SLE with vitamin D. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 1155-7.
 59. Mok CC, Birmingham DJ, Ho LY, Hebert LA, Song H, Rovin BH. Vitamin D deficiency as marker for disease activity and damage in systemic lupus erythematosus: a comparison with anti-dsDNA and anti-C1q. *Lupus.* 2012; 21: 36-42.
 60. Kim HA, Sung JM, Jeon JY, Yoon JM, Suh CH. Vitamin D may not be a good marker of disease activity in Korean patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatol Int.* 2011; 31: 1189-94.
 61. Ruiz-Irastorza G, Gordo S, Olivares N, Egurbide MV, Aguirre C. Changes in vitamin D levels in patients with systemic lupus erythematosus: Effects on fatigue, disease activity, and damage. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2010; 62: 1160-5.
 62. Dutta C, Kakati S, Barman B, Bora K. Vitamin D status and its relationship with systemic lupus erythematosus as a determinant and outcome of disease activity. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2019; 38.
 63. Petri M, Bello KJ, Fang H, Magder LS. Vitamin D in systemic lupus erythematosus: modest association with disease activity and the urine protein-to-creatinine ratio. *Arthritis Rheum.* 2013; 65: 1865-71.
 64. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1999; 42: 338-46.
 65. Kendrick J, Targher G, Smits G, Chonchol M. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is independently associated with cardiovascular disease in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Atherosclerosis.* 2009; 205: 255-60.
 66. Mellor-Pita S, Tutor-Ureta P, Rosado S, et al. Calcium and vitamin D supplement intake may increase arterial stiffness in systemic lupus erythematosus patients. *Clin Rheumatol.* 2019; 38: 1177-86.
 67. Sabio JM, Vargas-Hitos JA, Martinez-Bordnado J, et al. Association between low 25-hydroxyvitamin D, insulin resistance and arterial stiffness in nondiabetic women with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2015; 24: 155-63.
 68. Reynolds JA, Haque S, Berry JL, et al. 25-Hydroxyvitamin D deficiency is associated with increased aortic stiffness in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2012; 51: 544-51.
 69. Kamen DL, Oates JC. A Pilot Study to Determine if Vitamin D Repletion Improves Endothelial Function in Lupus Patients. *Am J Med Sci.* 2015; 350: 302-7.
 70. Lertratanakul A, Wu P, Dyer A, et al. 25-hydroxyvitamin D and cardiovascular disease in

- patients with systemic lupus erythematosus: data from a large international inception cohort. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014; 66: 1167-76.
71. Kiani AN, Fang H, Magder LS, Petri M. Vitamin D deficiency does not predict progression of coronary artery calcium, carotid intima-media thickness or high-sensitivity C-reactive protein in systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 2013; 52: 2071-6.
 72. Stojan G, Petri M. Atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013; 62: 255-62.
 73. Lima GL, Paupitz J, Aikawa NE, Takayama L, Bonfa E, Pereira RM. Vitamin D Supplementation in Adolescents and Young Adults With Juvenile Systemic Lupus Erythematosus for Improvement in Disease Activity and Fatigue Scores: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2016; 68: 91-8.
 74. Karimzadeh H, Shirzadi M, Karimifar M. The effect of Vitamin D supplementation in disease activity of systemic lupus erythematosus patients with Vitamin D deficiency: A randomized clinical trial. *J Res Med Sci*. 2017; 22: 4.
 75. Andreoli L, Dall'Ara F, Piantoni S, et al. A 24-month prospective study on the efficacy and safety of two different monthly regimens of vitamin D supplementation in pre-menopausal women with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2015; 24: 499-506.
 76. Atteritano M, Sorbara S, Bagnato G, et al. Bone mineral density, bone turnover markers and fractures in patients with systemic sclerosis: a case control study. *PLoS One*. 2013; 8: e66991.
 77. Giuggioli D, Colaci M, Cassone G, et al. Serum 25-OH vitamin D levels in systemic sclerosis: analysis of 140 patients and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 2017; 36: 583-590.
 78. Arnson Y, Amital H, Agmon-Levin N, et al. Serum 25-OH vitamin D concentrations are linked with various clinical aspects in patients with systemic sclerosis: a retrospective cohort study and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2011; 10: 490-4.
 79. Bivona G, Agnello L, Pivetti A, et al. Association between hypovitaminosis D and systemic sclerosis: True or fake? *Clin Chim Acta*. 2016; 458: 115-9.
 80. Caramaschi P, Dalla Gassa A, Ruzzenente O, et al. Very low levels of vitamin D in systemic sclerosis patients. *Clin Rheumatol*. 2010; 29: 1419-25.
 81. Corrado A, Colia R, Mele A, et al. Relationship between Body Mass Composition, Bone Mineral Density, Skin Fibrosis and 25(OH) Vitamin D Serum Levels in Systemic Sclerosis. *PLoS One*. 2015; 10: e0137912.
 82. Lafyatis R. Transforming growth factor β -at the centre of systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*. 2014; 10: 706-19.
 83. Zerr P, Vollath S, Palumbo-Zerr K, et al. Vitamin D receptor regulates TGF- β signalling in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: e20.
 84. Groseanu L, Bojinca V, Gudu T, et al. Low vitamin D status in systemic sclerosis and the impact on disease phenotype. *Eur J Rheumatol*. 2016; 3: 50-55.
 85. Atteritano M, Santoro D, Corallo G, et al. Skin Involvement and Pulmonary Hypertension Are Associated with Vitamin D Insufficiency in Scleroderma. *Int J Mol Sci*. 2016; 17: pii: E2103.
 86. Demir M, Uyan U, Keçeoğlu S, Demir C. The relationship between vitamin D deficiency and pulmonary hypertension. *Prague Med Rep*. 2013; 114: 154-61.
 87. Ben-Shoshan M, Amir S, Dang DT, Dang LH, Weisman Y, Mabjeesh NJ. 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3 (Calcitriol) inhibits hypoxia-inducible factor-1/vascular endothelial growth factor pathway in human cancer cells. *Mol Cancer Ther*. 2007; 6: 1433-9.
 88. Caimmi C, Bertoldo E, Pozza A, et al. Vitamin D serum levels and the risk of digital ulcers in systemic sclerosis: A longitudinal study. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22: 1041-5.
 89. An L, Sun MH, Chen F, Li JR. Vitamin D levels in systemic sclerosis patients: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2017; 11: 3119-25.

MASSA OSSEA E OSTEOARTROSI

G. BIANCHI

Genova

Non pervenuto.

INNOVAZIONE TECNOLOGICA

Moderatori: C.B. Chighizola (Milano), O.M. Epis (Milano)

- Nuove tecnologie e tele-tecnico assistenza in medicina
Relatore: M. Sonnati (Genova)
- Net-learning. Strategie e scenari di sviluppo della formazione e della teledidattica
Relatore: P. Cioni (Fidenza, PR)
- Telemedicina e information technology: strumenti di innovazione in Reumatologia
Relatore: F. Salaffi (Jesi, AN)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

NUOVE TECNOLOGIE E TELE-TECNO ASSISTENZA IN MEDICINA

M. SONNATI

Genova

Non pervenuto.

NET-LEARNING. STRATEGIE E SCENARI DI SVILUPPO DELLA FORMAZIONE E DELLA TELEDIDATTICA

P. CIONI

Fidenza, PR

Non pervenuto.

TELEMEDICINA E INFORMATION TECHNOLOGY: STRUMENTI DI INNOVAZIONE IN REUMATOLOGIA

F. SALAFFI

Jesi, AN

Non pervenuto.

VENERDÌ 27 NOVEMBRE 2020

COMUNICAZIONI ORALI: SCLEROSI SISTEMICA E VASCULITI

Moderatori: A. De Cata (S. Giovanni Rotondo, FG), F. Perosa (Bari)

THE CLINICAL PHENOTYPE OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH ANTI-PM/SCL ANTIBODIES: RESULTS FROM THE EUROPEAN SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH GROUP (EUSTAR) REGISTRY AND CASE-CONTROL STUDY

M.G. Lazzaroni¹, E. Marasco², C. Campochiaro³, S. Zingarelli¹, F. Franceschini¹, L. Cavagna², O. Distler³, Y. Allanore⁴, P. Airò¹

¹Brescia, ²Pavia, ³Milano, ⁴Zurich, CH, ⁵Parigi, FR

SURVIVAL AND PREDICTORS OF MORTALITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS: FINDINGS FROM A LARGE ITALIAN MULTICENTER COHORT

L. Urso¹, F. Cacciapaglia¹, E. De Lorenzis², A. Corrado³, S.L. Bosello², F. Montini¹, L. Verardi², A. Altomare³, F.P. Cantatore³, E. Gremese², F. Iannone¹

¹Bari, ²Roma, ³Foggia

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF THE SKIN DETECTS SCLERODERMA CHANGES IN CLINICALLY UNAFFECTED SKIN: AN OPPORTUNITY FOR EARLY DETECTION OF SYSTEMIC SCLEROSIS

G. Abignano^{1,2}, D. Temiz Karadag^{1,3}, O. Gundogdu³, G. Lettieri¹, M.C. Padula¹, A.A. Padula¹, P. Emery², S. D'Angelo¹, F. Del Galdo²

¹Potenza, ²Leeds, UK, ³Kocaeli, TR

POLMONITE LIPOIDEA, UN COINVOLGIMENTO POLMONARE ATIPICO IN PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA

L. Verardi, E. De Lorenzis, L. Gigante, G. Nataello, L. Calandriello, E. Gremese, S.L. Bosello
Roma

DIFFERENZE DI GENERE NELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI 100 PAZIENTI

F. Regola, A. Tincani, F. Franceschini, P. Toniati

Brescia

SWITCH OR SWAP STRATEGY IN TAKAYASU ARTERITIS PATIENTS FAILING TNFALPHA INHIBITORS?

C. Campochiaro¹, E. Galli², E. Cocchiara², A. Tomelleri¹, S. Sartorelli¹, F. Muratore², M.G. Catanoso², E. Baldissera¹, A. Ravelli³, C. Salvarani², L. Dagna¹

¹Milano, ²Reggio Emilia, ³Genova

THE CLINICAL PHENOTYPE OF SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS WITH ANTI-PM/SCL ANTIBODIES: RESULTS FROM THE EUROPEAN SCLERODERMA TRIALS AND RESEARCH GROUP (EUSTAR) REGISTRY AND CASE-CONTROL STUDY

M.G. LAZZARONI¹, E. MARASCO², C. CAMPOCHIARO³, S. ZINGARELLI¹, F. FRANCESCHINI¹, L. CAVAGNA², O. DISTLER³, Y. ALLANORE⁴, P. AIRÒ¹

¹ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia; ²IRCCS Policlinico San Matteo, Università di Pavia;

³IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁴University Hospital Zurich, Switzerland;

⁵University Paris Descartes and Cochin Hospital, France

Objective. To evaluate clinical associations of anti-PM/Scl antibodies in patients with Systemic Sclerosis (SSc) in a large multicentre international cohort, with focus on unresolved issues including scleroderma renal crisis (SRC), cancer and functional outcome of interstitial lung disease (ILD).

Table 1 - Analysis of the EUROSTAR database. Univariable and multivariable analysis (adjusted on sex, age at disease onset, and disease duration) comparing anti-PM/Scl-negative (n=7,058) and anti-PM/Scl+ SSc patients (n=144).

Characteristics	Univariable analysis			Multivariable analysis	
	Anti-PM/Scl+	Anti-PM/Scl-	p-value	p-value	OR (95% CI)
Age at disease onset (years, mean (SD) (n available))	45.0 (15.1) (134)	46.7 (14.5) (6100)	0.139	0.681	
Disease duration (months, mean (SD) (n available))	128.9 (100.2) (133)	150.5 (109.7) (6089)	0.013	0.535	
Male sex	31/144 (21.5)	1047/7058 (14.8)	0.033	0.971	
Caucasian ethnicity	116/144(80.6)	5618/7058 (79.6)	0.835		
Raynaud's phenomenon	140/144(97.2)	6909/7028 (98.3)	0.315		
Oesophageal symptoms	88/144 (61.1)	5563/7051 (78.9)	<0.0001	<0.0001	0.33 (0.21-0.50)
Stomach symptoms	47/144 (32.6)	2831/7038 (40.2)	0.071		
Intestinal symptoms	58/144 (40.3)	3111/7046 (44.2)	0.397		
Scleroderma renal crisis	8/144 (5.56)	220/7045 (3.12)	0.140		
Dyspnoea significant	23/137 (16.8)	1340/6615 (20.3)	0.389		
Diffuse cutaneous involvement	53/142 (37.3)	2448/7004 (34.9)	0.594		
Digital ulcers	63/120 (52.5)	2528/4773 (53.0)	0.927		
Joint synovitis	33/143 (23.1)	1750/7018 (24.9)	0.696		
Joint contractures	63/143 (44.1)	2840/7005 (40.5)	0.439		
Tendon friction rubs	14/143 (9.79)	1064/7000 (15.2)	0.077		
Muscle weakness	57/142 (40.1)	2210/7013 (31.5)	0.036		
Muscle atrophy	35/142 (24.7)	1153/7012 (16.4)	0.012		
CK elevation	47/134 (35.1)	920/6798 (13.5)	<0.0001	<0.0001	3.07 (2.01-4.71)
Lung fibrosis on plain X-rays	61/112 (54.5)	2462/6075 (40.5)	0.003		
Lung fibrosis on HRCT	74/107 (69.2)	2715/5442 (49.9)	<0.0001		
ILD on X-rays and/or HRCT	89/118 (75.4)	2300/5759 (59.1)	<0.0001	0.001	2.22 (1.41-3.49)
LVEF ≤ 50% (ECHO) at last visit	4/144 (4.76)	273/4463 (6.11)	0.818		
Elevated sPAP (ECHO)	17/133 (12.8)	1658/6639 (25.0)	0.001	0.017	0.52 (0.30-0.89)
Pericardial effusion	13/127 (10.2)	690/6334 (10.9)	1.000		
Diastolic function abnormality	44/130 (33.9)	2392/6571 (36.4)	0.582		
Systemic arterial hypertension	37/144 (25.7)	2557/7043 (36.3)	0.008		
Conduction blocks	33/126 (26.2)	1513/6377 (23.7)	0.526		
Death	3/144 (2.08)	610/7058 (8.64)	0.002		

CK: creatine kinase; HRCT: high-resolution computed tomography; LVEF: left ventricular ejection fraction; ECHO: echocardiogram; sPAP: systolic Pulmonary Arterial Pressure.

Methods. First, an analysis of SSc patients from the EUSTAR database was performed: 144 anti-PM/Scl+ without SSc-specific autoantibodies were compared to 7,202 anti-PM/Scl-, and then to 155 anti-Pm/Scl+ with SSc-specific antibodies. After that, a case-control study collected additional data for 165 anti-PM/Scl+ SSc (85 from the EUSTAR registry) and compared them to 257 anti-PM/Scl- SSc controls, matched for sex, cutaneous subset, disease duration, and age at SSc onset.

Results. Patients with isolated anti-PM/Scl positivity, as compared with anti-Pm/Scl-, had higher frequency of myositis, ILD, calcinosis and cutaneous signs of dermatomyositis, but similar frequency of SRC and cancer (either synchronous with SSc onset or not) (Table I). Patients with CK elevation had a higher frequency of heart involvement (systolic and diastolic left ventricular dysfunction, conduction blocks), ILD on X-ray and/or HRCT, intestinal symptoms, joint contractures and tendon friction rubs, although multivariate analysis only confirmed the independent association with conduction blocks (43.2% vs 17.5%, $p:0.041$; OR, 95% CI 3.05, 1.05-8.88), tendon fric-

tion rubs (19.1% vs 5.7%, $p:0.039$; OR, 95% CI 4.96, 1.09-22.7) and intestinal symptoms (55.3% vs 33.3%, $p:0.002$; OR, 95% CI 4.90, 1.80-13.4).

Patients with anti-PM/Scl positivity without SSc-specific antibodies had lower frequency of joint synovitis (23.1% vs 38.4%, $p:0.026$; OR, 95% CI 0.48, 0.25-0.91) and estimated pulmonary hypertension by echocardiogram (12.8% vs 28.9%, $p:0.015$; OR, 95% CI 0.36, 0.16-0.81), as compared to those with anti-Pm/Scl positivity together with SSc-specific antibodies.

Conclusion. The analysis of the largest series of anti-PM/Scl+ SSc patients so far reported helps to delineate a specific clinical subset with myositis, cutaneous dermatomyositis, calcinosis and ILD characterized by a good functional outcome. SRC and malignancies do not seem to be part of this syndrome.

Acknowledgments. Authors would like to thank the patients' association GILS (Gruppo Italiano Lotta Sclerodermia) for the grant that supported the project.

Keywords: *Anti-Pm/Scl, Overalp, Auto-anticorpi.*

SURVIVAL AND PREDICTORS OF MORTALITY IN SYSTEMIC SCLEROSIS: FINDINGS FROM A LARGE ITALIAN MULTICENTER COHORT

L. URSO¹, F. CACCIAPAGLIA¹, E. DE LORENZIS², A. CORRADO³, S. BOSELLO², F. MONTINI¹, L. VERARDI², A. ALTOMARE³, F.P. CANTATORE³, E. GREMESE², F. IANNONE¹

¹Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organ Transplantations - University and A.O.U. Policlinico of Bari;

²Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome;

³Rheumatology Clinic, Department of Medical and Surgical Sciences - University of Foggia

Background. Systemic sclerosis (SSc) is one of the connective tissue diseases with the poorer prognosis and disease-related causes, particularly pulmonary fibrosis, PAH and cardiac involvement, accounting the most deaths.

Aim. This multicentre study aimed to evaluate the 10-years survival and any predictor of mortality in a large multicenter cohort of SSc patients.

Methods. We performed a retrospective analysis examining the medical records of our longitudinal SSc cohorts with a median (IQR) follow-up of 11 (6-18) years from 3 Scleroderma Units since January 2009. All clinical, laboratory and instrumental findings have been recorded and analyzed using Chi-squared tests, Kaplan-Meier curves, log-rank tests, and Cox proportional hazards models.

Results. Data from 750 SSc patients (91.9% female; mean (SD) age at first Non-Raynaud symptom 48.4 (15.3) years, median (IQR) disease duration 3 (0-8) years; diffuse cutaneous involvement 162 (21.6%) patients) fulfilling the 1980 ARA and/or 2013 ACR/EULAR classification criteria, were collected. All patients were positive for ANA, anti-Topo-I Abs were found in 235 (31.3%) and Cenp-B Abs in 300 (40%) patients. 98 (13.1%) patients were positive to other Abs (Anti-RNA polymerase III, anti-Pm/Scl) and anti-ENA were negative/unknown for 117 (15.6%) patients. Interstitial

lung disease (ILD) was present in 202 (26.9%), pulmonary arterial hypertension (PAH) was found in 29 (3.9%), and 50/750 (6.7%) patients presented pulmonary hypertension combined with ILD (PH-ILD). The overall 10-years survival was 93.1% and, it was significantly impaired by the presence of ILD, PAH or PH-ILD. The univariate analysis showed that female gender, higher age at first Non-Raynaud symptom, earlier referral to a tertiary Scleroderma center, absence of any ENA antibodies, and PH-ILD presence were survival predictors. After multivariate analysis the significance of PH-ILD was lost (Table I). Disease duration, basal Rodnan skin score, smoking, renal or gastrointestinal comorbidities, NYHA functional class, steroid or immune-suppressive treatments did not reach the statistical significance.

Conclusion. Our study demonstrated a global 10-years survival rate over 90%. Male patients and rapid evolution of Non-Raynaud symptoms represent the main death predictors in our SSc cohort. A rapid referral to a tertiary rheumatological centre and early treatment with effective agents are associated to a better prognosis.

Keywords: Survival, Mortality predictors, Clinical management.

Table I - Prognostic factors for 10-years survival at univariate and multivariate analysis.

	UNIVARIATE ANALYSIS			MULTIVARIATE ANALYSIS		
	HR	95%IC	P	HR	95%IC	P
Female gender	0.35	0.15-0.81	0.01	0.31	0.15-0.66	0.002
Age at first Non-Raynaud symptom	1.07	1.04-1.1	0.001	1.08	1.05-1.11	0.001
Time referral to a tertiary SSc centre	0.83	0.76-0.92	0.001	0.84	0.77-0.93	0.001
Absence of any ENA antibodies	0.08	0.01-0.62	0.01	0.09	0.01-0.71	0.02
PH-ILD presence	2.6	1.01-6.82	0.04	2.4	0.93-6.1	0.069

OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY OF THE SKIN DETECTS SCLERODERMA CHANGES IN CLINICALLY UNAFFECTED SKIN: AN OPPORTUNITY FOR EARLY DETECTION OF SYSTEMIC SCLEROSIS

G. ABIGNANO^{1,2,3}, D. TEMIZ KARADAG^{1,4}, O. GUNDOGDU⁵, G. LETTIERI⁶, M.C. PADULA¹, A.A. PADULA¹, P. EMERY^{2,3}, S. D'ANGELO¹, F. DEL GALDO^{2,3}

¹Rheumatology Institute of Lucania (IReL), Rheumatology Department of Lucania, San Carlo Hospital, Potenza;

²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom; ³NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, United Kingdom; ⁴Department of Rheumatology, Kocaeli University, Turkey;

⁵Department of Biomedical Engineering, Kocaeli University, Turkey; ⁶Radiology Department, San Carlo Hospital, Potenza

Scopo del lavoro. Lo studio VEDOSS ha dimostrato che oltre l'80% dei pazienti con fenomeno di Raynaud, positività per ANA specifici e pattern sclerodermico alla videocapillaroscopia soddisfatti i criteri di classificativi per la sclerosi sistemica (SSc) entro 5 anni. Ciò suggerisce che esiste una finestra di opportunità per diagnosticare la SSc prima della comparsa delle manifestazioni cliniche. In questo scenario, uno strumento non invasivo in grado di identificare la cute clinicamente non affetta del paziente con SSc potrebbe migliorare la diagnosi precoce della malattia in soggetti a rischio. La tomografia a coerenza ottica (OCT) è risultata essere un biomarcatore affidabile di fibrosi cutanea nella SSc. Scopo del lavoro è stato quello di valutare, in una coorte multicentrica, la capacità della OCT di identificare caratteristiche sclerodermiche nella cute clinicamente non affetta dei pazienti con SSc.

Materiali e Metodi. Pazienti con SSc e controlli sani (HC) appaiati per sesso/età sono stati arruolati in due diversi centri e valutati a livello della cute dell'avambraccio dorsale, utilizzando lo scanner OCT Vivo Sight (Michelson Diagnostics). Le immagini OCT sono state analizzate calcolando la densità ottica (OD) minima (MinOD), massima (MaxOD) e a 300 micron di profondità (OD300). Il coinvolgimento clinico cutaneo è stato valutato utilizzando il modified Rodnan skin score (mRss) da un operatore in cieco rispetto alla valutazione OCT. L'analisi ROC è stata utilizzata per valutare la capacità della OCT di distinguere i pazienti con

SSc dagli HC. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando il software Graph Pad Prism V.7.0.

Risultati. Ottantasette soggetti [43 con SSc (39 di sesso F, età media 49.7±9.1 anni) e 44 HC appaiati (36 di sesso F, età media 50.2±8.3 anni)] sono stati arruolati. Tutti i pazienti soddisfacevano i criteri classificativi ACR/EULAR 2013 per la SSc. I parametri delle 174 immagini OCT analizzate hanno dimostrato la capacità di distinguere i pazienti con SSc con diversa severità del coinvolgimento cutaneo (mRSS=0-3 nel sito di analisi) rispetto agli HC con una AUC di 0.73 (MinOD, IC 95% 0.64-0.81), 0.77 (MaxOD, IC 95% 0.7-0.85) e 0.82 (OD300, IC 95% 0.76-0.89) ($p < 0.0001$ per tutti). Tutte e tre i parametri hanno mostrato capacità comparabile nel rilevare caratteristiche sclerodermiche anche nella cute clinicamente non affetta (mRss=0 nel sito di analisi) nei confronti degli HC, con un AUC di 0.7 (IC 95% 0.6-0.81, $p=0.001$), 0.72 (IC 95% 0.61-0.83, $p=0.0003$) e 0.72 (IC 95% 0.61-0.83, $p=0.0003$) rispettivamente per MinOD, MaxOD e OD300.

Conclusioni. La OCT è in grado di distinguere la cute clinicamente non affetta di pazienti con SSc dalla cute degli HC. Studi futuri su pazienti a rischio con cute clinicamente non affetta potrebbero definire un ruolo per la OCT nella valutazione della SSc in fase preclinica.

Keywords: Sclerosi Sistemica, Imaging, Biomarcatore.

POLMONITE LIPOIDEA, UN COINVOLGIMENTO POLMONARE ATIPICO IN PAZIENTE AFFETTO DA SCLEROSI SISTEMICA

L. VERARDI¹, E. DE LORENZIS¹, L. GIGANTE¹, G. NATALELLO¹, L. CALANDRIELLO²,
E. GREMESE¹, S.L. BOSELLO¹

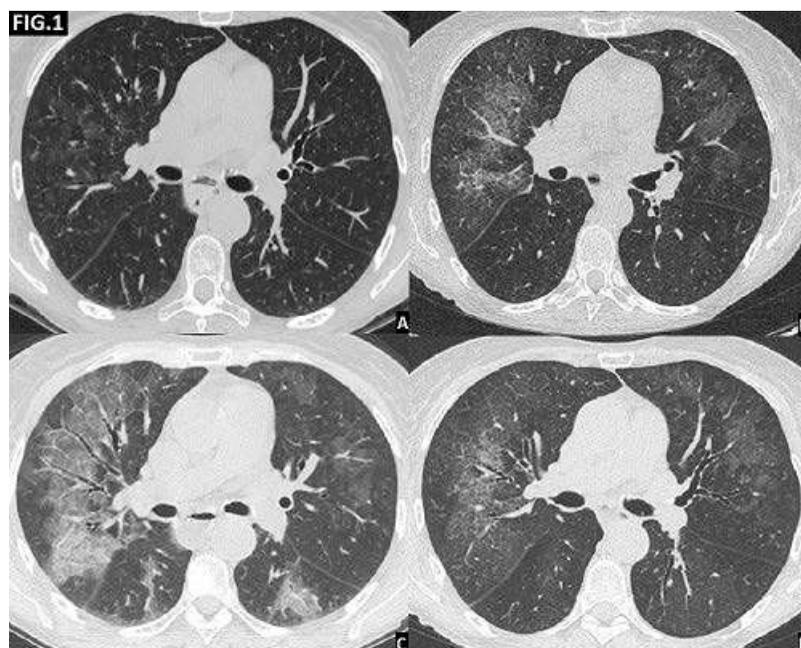
¹Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Divisione di Radiologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Introduzione. La maggior parte dei pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) presenta interessamento polmonare tipicamente associato a un pattern restrittivo alle prove di funzionalità respiratoria. Il pattern NSIP (Non-specific interstitial pneumonia) rappresenta il quadro radiologico più frequente alla TC, caratterizzato da aree di ground glass con localizzazione simmetrica a predominanza basale. Con minor frequenza il paziente sclerodermico può presentare altri tipi di pattern radiologico o altri tipi di coinvolgimento polmonare, legati a condizioni associate alla SSc. Di seguito riportiamo il caso clinico di una paziente sclerodermica che sviluppa un interessamento delle basse vie aeree, non direttamente legato al coinvolgimento polmonare da SSc.

Caso clinico. La paziente di 75 anni, con diagnosi di SSc variante cutanea limitata dal 2006, pre-

sentava positività degli anticorpi anti-centromero, sclerodattilia, fenomeno di Raynaud, teleangectasie e interessamento del tratto digerente. Quest'ultimo era presente e clinicamente significativo fin dalla diagnosi, determinando sintomi da reflusso gastro-esofageo e stipsi ostinata. Concomitava il riscontro endoscopico e istologico di esofago di Barrett. La paziente veniva trattata con terapia sintomatica per il coinvolgimento GI e vascolare; senza nessuna terapia immunosoppressiva specifica. A dieci anni dalla diagnosi, per la prima volta, veniva riscontrato impegno parenchimale polmonare in TC, caratterizzato da aree di ground glass, ad evoluzione progressiva, assumendo le caratteristiche di un interessamento interstiziale diffuso. Nonostante l'estensione delle alterazioni in TC, la paziente rimaneva totalmente asintomatica per tosse o dispnea e le prove di funzionalità respira-



toria non mostravano alterazioni di rilievo (volumi polmonari e DLCO conservati). Vista la rapida progressione radiologica veniva iniziata una terapia immunosoppressiva (micofenolato mofetile e glucocorticoide per os), senza tuttavia ottenere una risposta sul quadro radiologico che progrediva ulteriormente in corso di trattamento. Si discuteva quindi il caso all'interno del team multidisciplinare dedicato alle interstiziopatie polmonari che, in considerazione delle caratteristiche radiologiche e cliniche, poneva il sospetto di polmonite lipoidea. Tale condizione clinica è determinata dall'accumulo di materiale lipidico negli alveoli e ha come fattore di rischio più importante l'assunzione di lassativi orali. Dall'indagine anamnestica emergeva un uso importante e cronico di olio di vasellina per via orale a scopo lassativo, sin da un episodio

di volvolo intestinale avuto nel 2016. Le TC del torace eseguite a distanza di 8 e di 16 mesi dal cessato utilizzo di olio di vasellina mostravano la pressoché totale risoluzione delle alterazioni polmonari.

Conclusioni. Questo caso sottolinea l'importanza della valutazione multidisciplinare nelle scelte diagnostiche e terapeutiche, soprattutto per casi clinici complessi e con caratteristiche cliniche e radiologiche inusuali. L'approccio multidisciplinare si rivela estremamente utile in caso di diagnosi che comportino scelte terapeutiche gravate da effetti indesiderati non trascurabili.

Keywords: *Polmonite lipoidea, Inalazione, Team multidisciplinare.*

DIFFERENZE DI GENERE NELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI 100 PAZIENTI

F. REGOLA, A. TINCANI, F. FRANCESCHINI, P. TONIATI

U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. L'arterite gigantocellulare (GCA) è la forma di vasculite primitiva più frequente negli adulti e generalmente esordisce in soggetti con più di 50 anni. Studi epidemiologici hanno mostrato una maggior prevalenza della malattia nelle donne rispetto agli uomini (1, 2).

L'obiettivo di questo studio è analizzare una coorte di pazienti con GCA, valutando eventuali differenze nella presentazione clinica a seconda del sesso dei pazienti.

Materiali e Metodi Sono stati analizzati retrospettivamente 100 pazienti consecutivi con diagnosi di GCA seguiti presso il nostro centro. Il confronto tra variabili quantitative è stato effettuato tramite il test U di Mann-Whitney, mentre il test Chi Qua-

drato è stato applicato per rilevare l'associazione tra variabili nominali.

Risultati. Nello studio sono stati arruolati 100 pazienti con diagnosi clinica di GCA (68 donne, 32 uomini). In tutti i pazienti la diagnosi di vasculite era stata confermata istologicamente e/o radiologicamente. I principali dati clinici dei pazienti sono riportati in tabella.

I pazienti sono stati classificati a seconda dell'interessamento vascolare in tre gruppi: pazienti con arterite temporale (C-GCA), pazienti con vasculite dei grossi vasi extra-craniali (LV-GCA) e pazienti con interessamento sia dei vasi craniali che extra-craniali (LV-C-GCA).

Non sono state identificate differenze significative

	GCA totali (n:100)	femmine (n:68)	maschi (n:32)
Età	76 (62-80)	73 (60-83)	76 (62-80)
Intervallo fra esordio sintomi e diagnosi (settimane)	8 (1-42)	8 (2-49)	4 (0-35)
C-GCA	61 (61%)	38 (56%)	23 (72%)
LV-C-GCA	16 (16%)	13 (20%)	3 (9%)
LV-GCA	23 (23%)	17 (25%)	6 (20%)
Cefalea temporale di nuova insorgenza *	77 (77%)	48 (71%)	29 (90%)
Alterazioni del visus	39 (39%)	24 (35%)	15 (47%)
Claudicatio masseterina	35 (35%)	23 (34%)	12 (38%)
Febbre	39 (39%)	24 (35%)	15 (47%)
Astenia	71 (71%)	48 (71%)	23 (72%)
Calo ponderale	49 (49%)	34 (50%)	15 (47%)
Polimialgia reumatica	43 (43%)	33 (49%)	10 (31%)
Claudicatio agli arti	5 (5%)	2 (3%)	3 (9%)
Biopsia arteria temporale positiva	53 (53%)	34 (50%)	19 (59%)
Alterazioni arteria temporale all'esame obiettivo	34 (34%)	22 (32%)	12 (38%)
PCR (Proteina C Reattiva)	83 (22-160)	89 (21-159)	78 (23-155)
VES (Velocità di Eritrosedimentazione)	72 (34-109)	79 (37-113)	54 (32-100)
Vasculite dei grossi vasi dimostrata alla FDG-PET /TC	32 (32%)	25 (37%)	7 (22%)
*: $p \leq 0.05$			

nella distribuzione di malattia a seconda del sesso, anche se l'interessamento dei grossi vasi è sembrato essere più frequente nelle donne rispetto agli uomini (43% vs 28%; p: ns).

Il quadro clinico alla diagnosi era simile nei due gruppi di pazienti, in quanto maschi e femmine presentavano alla diagnosi la stessa frequenza di sintomi sistemici (febbre, astenia, calo ponderale), polimialgia reumatica, alterazioni del visus e claudicatio masseterina. Tuttavia, al momento della diagnosi i pazienti di sesso maschile riferivano più frequentemente cefalea temporale (90% vs 71%, p: 0.01), senza tuttavia differenze significative all'obiettività dell'arteria temporale (38% vs 32%; p: ns) o nell'esito della biopsia (59% vs 50%, p: ns).

Al contrario i pazienti di sesso femminile presentavano una latenza diagnostica maggiore, con un intervallo fra l'esordio dei sintomi e la diagnosi di 8 (2-49) settimane, a differenze delle 4 (0-35)

settimane dei soggetti di sesso maschile (p: 0.01).

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con diagnosi di GCA, la presentazione clinica è risultata simile in maschi e femmine, senza differenze significative nelle caratteristiche cliniche, radiologiche e di laboratorio. Tuttavia, i pazienti di sesso maschile presentavano più frequentemente cefalea, il sintomo più classico di GCA, e questo potrebbe spiegare la minor latenza diagnostica in questi pazienti, se confrontati al gruppo dei soggetti di sesso femminile.

BIBLIOGRAFIA

1. Sturm A, et al. Clin Exp Rheum, 2016;
2. Nir-Paz R et al. J Rheumatol, 2002.

Keywords: *Arterite gigantocellulare, Gender, Vasculiti.*

SWITCH OR SWAP STRATEGY IN TAKAYASU ARTERITIS PATIENTS FAILING TNFALPHA INHIBITORS?

C. CAMPOCHIARO¹, E. GALLI², E. COCCHIARA², A. TOMELLERI¹, S. SARTORELLI¹, F. MURATORE², M.G. CATANOSO², E. BALDISSERA¹, A. RAVELLI³, C. SALVARANI², L. DAGNA¹

¹San Raffaele Scientific Institute - Vita-Salute San Raffaele University, Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and R, Milan;

²Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia, Università di Modena e Reggio Emilia, Rheumatology Department;

³Istituto Giannina Gaslini and Università degli Studi di Genova, Clinica Pediatrica e Reumatologia

Aim of work. Biologic drugs (bDMARD), especially anti-TNFalpha (TNFi), are used in refractory Takayasu arteritis (TA) patients. Up to 23% of patients are eventually switched to a different bDMARD because of inefficacy. No data are available on which strategy (switch or swap) is more efficient after TNFi failure in TA patients. We evaluated whether switch or swap strategy can be more effective in TA patients failing TNFis.

Methods. TA patients treated with an alternative bDMARD after the failure of the first TNFi were identified from 3 referral centres. Patients were classified as switch if treated with a different TNFi, and swap if treated with a non-TNFi bDMARD. Baseline features at second bDMARD introduction were evaluated. Efficacy and safety of the second bDMARD at 6 and 12 months were assessed and a comparison between switch and swap patients was made.

Results. Twenty-four TA patients were identified. The first TNFi was withheld after a median of 19 (8.5 - 38) months, due to inefficacy (19 patients, 79%) or side effects (5 patients, 21%). Eleven patients (46%) were switched to a second TNFi and 13 patients (54%) were swapped (12 to tocilizumab, 1 to ustekinumab). Baseline features at second bDMARD start were comparable between the two groups, see Table I. At 12 months, the second bDMARD was suspended in 4 switch (36%) and in 5 swap (42%) patients. In all but one switch patient, the reason for second bDMARD suspension was inefficacy. Second biologic drug survival and relapse-free survival were equivalent between the two groups at 6 and 12 months. In one patient from each group a vascular intervention was required. In 5 of the 7 switch patients (71%) who maintained the second TNFi at 12 months, it was necessary to increase the TNFi dosage in or-

Variable	Switch patients (n=11)	Swap patients (n=12)	p-value
Age, years (mean ± SD)	32.3 ± 17.1	32.3 ± 12.8	1
Female sex, n (%)	9 (82)	12 (100)	0.22
Disease duration, months (mean ± SD)	69.1 ± 64.5	61.2 ± 44.4	0.83
Length of first TNFi therapy, months (mean ± SD)	30.1 ± 29.3	29.3 ± 24.8	0.92
Vascular involvement, type V[12] (%)	5 (45)	6 (50)	1
NIH score ≥ 2[1], n (%)	8 (73)	7 (58.3)	0.67
Prednisone equivalent daily dose, mg (mean ± SD)	16.1 ± 10.3	17.9 ± 15	0.13
Concomitant csDMARD, n (%)	10 (91)	9 (75)	0.59
C-reactive protein, mg/L (mean ± SD)	45.5 ± 31	28 ± 28.7	0.1
Erythrocyte sedimentation rate, mm/h (mean ± SD)	44.1 ± 22.2	50.6 ± 22	0.41

der to obtain disease control. Among patients who underwent a follow-up magnetic resonance angiography, a vascular worsening was observed in 4 switch (40%) and 2 swap (25%) patients. Severe infections, myocardial infarction, ischemic stroke or cancer were recorded in no patient.

Conclusions. Our retrospective study suggests that in first-line TNFi failure TA patients both switch and swap strategies can be considered suitable approaches.

Keywords: *Takayasu, Biologic, Switch.*

COMUNICAZIONI ORALI: ARTRITI, REUMATOLOGIA PEDIATRICA

Moderatori: L. Cantarini (Siena), R. Cimaz (Milano)

EFFETTO DELL'INIBIZIONE DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE SUL MICROBIOTA INTESTINALE DI UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE ENTEROPATICA

M.C. Ditto¹, S. Parisi¹, A. Finucci¹, R. Borrelli¹, G. Landolfi², A. Zanetti², G. Carrara², C.L. Peroni¹, D.G. Ribaldone¹, G. Caviglia¹, M. Astegiano¹, C.A. Scirè², P. Sarzi-Puttini², E. Fusaro¹

¹Torino, ²Milano

GRAVIDANZA E POSTPARTUM IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE: CHI È A RISCHIO DI FLARE? DATI DA DUE CENTRI EUROPEI

F. Crisafulli¹, R. Cruz-Machado², M.C. Gerardi¹, S.C. Barreira², P. Martins², M. Filippini³, M. Fredi¹, R. Gorla¹, M.G. Lazzaroni¹, D. Lini¹, C. Nalli¹, M. Taglietti¹, A. Lojacono¹, S. Zatti⁴, C. Zanardini¹, M. Centeno², C. Araújo², L. Pinto², S. Capela², L. Andreoli¹, F. Franceschini¹, A. Tincani¹

¹Brescia, ²Lisbona, PT

CXCL13 AND ICAM1 SERUM LEVELS AS CLINICAL PREDICTORS OF RESPONSE TO ABATACEPT IN RHEUMATOID ARTHRITIS

S. Piantoni, S. Masneri, F. Regola, C. Bazzani, C. Nalli, A. Tincani, F. Franceschini, P. Airò

Brescia

I FARMACI BIOTECNOLOGICI NELLA TERAPIA DELLA SINDROME TRAPS: OUTCOME TERAPEUTICO E FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA

A. Vitale¹, C. Gaggiano¹, L. Obici², G. Merlini², A. Soriano³, O. Viapiana⁴, M. Cattalini⁵, G. Lopalco⁶, D. Montin⁷, M. Abdel Jaber⁸, L. Dagna⁹, R. Manna¹⁰, M. Piga¹¹, P. Ruscitti¹², F. Caso¹³, R. Cimaz⁹, P. Parronchi¹⁴, F. Iannone⁶, J. Sota¹, G. Emmi¹⁴, A. Insalaco¹⁵, S. Grosso², C. Salvarani^{3,15}, B. Frediani¹, R. Giacomelli¹², A. Renieri¹, L. Cantarini¹

¹Siena, ²Pavia, ³Reggio Emilia, ⁴Verona, ⁵Brescia, ⁶Bari, ⁷Torino, ⁹Trento, ¹⁰Milano, ¹¹Roma, ¹Cagliari, ¹²L'Aquila, ¹³Napoli, ¹⁴Firenze, ¹⁵Modena

SINDROME PERIODICA ASSOCIATA AL RECETTORE DEL TNF-ALPHA ALL'ESORDIO NEL BAMBINO E NELL'ADULTO: DESCRIZIONE DI 80 PAZIENTI DEL NETWORK AIDA

C. Gaggiano¹, A. Vitale¹, L. Obici², G. Merlini², A. Soriano³, O. Viapiana⁴, M. Cattalini⁵, M.C. Maggio⁶, G. Lopalco⁷, D. Montin⁸, M. Abdel Jaber⁹, L. Dagna¹⁰, R. Manna¹¹, A. Insalaco¹¹, M. Piga¹³, F. La Torre⁷, V. Gelardi¹, G. Emmi¹³, P. Ruscitti¹⁴, F. Caso¹⁴, R. Cimaz^{10,13}, P. Parronchi¹³, J. Sota¹, S. Grosso¹, B. Frediani¹, R. Giacomelli¹¹, A. Renieri¹, D. Rigante¹¹, L. Cantarini¹

¹Siena, ²Pavia, ³Reggio Emilia, ⁴Verona, ⁵Brescia, ⁶Palermo, ⁷Bari, ⁸Torino, ⁹Trento, ¹⁰Milano, ¹¹Roma, ¹²Cagliari, ¹³Firenze, ¹⁴Napoli

UNA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI CON OSTEOMIELE CRONICA MULTIFOCALE RICORRENTE

M. Romano¹, S. Costi¹, T. Gianì², G. Filocamo¹, F. Minoia¹, A. Marino³, G. Ferrara², L. Gamalero⁶, C.B. Chighizola¹, M. Gattinara¹, R. Cimaz¹

¹Milano, ²Firenze, ³Monza, ⁴Udine

EFFETTO DELL'INIBIZIONE DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE SUL MICROBIOTA INTESTINALE DI UNA POPOLAZIONE DI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE ENTEROPATICA

M.C. DITTO¹, S. PARISI¹, A. FINUCCI¹, R. BORRELLI¹, G. LANDOLFI², A. ZANETTI², G. CARRARA², C.L. PERONI¹, D.G. RIBALDONE³, G. CAVIGLIA³, M. ASTEGIANO³, C.A. SCIRÈ², P. SARZI PUTTINI⁴, E. FUSARO¹

¹A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino S.C. Reumatologia; ²Epidemiology Research Unit, Italian Society for Rheumatology, Milano; ³A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino S.C. Gastroenterologia; ⁴ASST Fatebenefratelli-Sacco U.O.C. Reumatologia, Milano

Scopo del lavoro. la stretta relazione tra articolazioni e infiammazione intestinale è nota da tempo e diversi dati suggeriscono che la disbiosi potrebbe rappresentare il legame tra la spondiloartrite (SpA) e le malattie infiammatorie intestinali (IBD). Ad oggi, la manipolazione del microbiota intestinale è considerata la chiave per la cura o il controllo della storia naturale di diverse patologie sostenute o favorite dalla disbiosi. L'introduzione di farmaci biologici, in particolare gli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNFi), ha rivoluzionato la gestione di entrambe queste malattie, grazie alla forte inibizione dell'infiammazione e in parte indirettamente con meccanismi non ancora completamente chiariti. Mentre l'impatto dei farmaci convenzionali sul microbiota intestinale è ben noto, sono disponibili pochi dati sui TNFi.

Obiettivo. Valutare l'impatto dei TNFi sul microbiota intestinale.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato 20 pazienti affetti da artrite enteropatica, naïve ai farmaci biologici, con indicazione a terapia con TNFi che

Tabella I - Dati demografici e biomedici.

Characteristics	Value
Median age(IQR)	53(43.8-61.5)
Sex n(%) - Male	12 (60%)
Smokers n(%)	4 (20%)
Family History of RD/IBD n(%)	3 (15%)
Years of illness (years)	14.5 (1-38)
Arthritis n(%) - PsA	1 (5%)
Arthritis n(%) - AS	8 (40%)
Arthritis n(%) - SpA	11 (55%)
Axial n(%)	10 (50%)
Peripheral n(%)	12 (60%)
IBD n(%) - Crohn's	17 (85%)
IBD n(%) - UC	3 (15%)
Skin involvement n(%)	4 (20%)
Eye involvement n(%)	6 (30%)
HLA-B27 n(%)	3 (15%)
Endoscopic score n(%) - 1	2 (10%)
Endoscopic score n(%) - 2	13 (65%)
Endoscopic score n(%) - 3	5 (25%)
Gut localization n(%) - E3	2 (10%)
Gut localization n(%) - L1	8 (40%)
Gut localization n(%) - L2	3 (15%)
Gut localization n(%) - L3	6 (30%)
Gut localization n(%) - L4	1 (5%)

Tabella II - Confronto fra le variabili cliniche a T0 T6.

Clinical variables	T0	T6	P_value
Fecal Calprotectin(µg/g)- median (IQR)	207.5(125.5-446.2)	81(50-197.2)	0.004
CRP(mg/L)- median(IQR)	8.2(4.8-20.8)	2.9(1-4)	0.001
ESR(mm/h)- median(IQR)	21.5(10.8-34)	11(7.8-21)	0.003
VAS_pain- median(IQR)	50(38.8-60)	35(10-42.5)	0.001
VAS_disease- median(IQR)	50(38.8-50)	37.5(25-42.5)	0.006
HAQ- mediana(IQR)	0.6(0.1-0.8)	0.2(0.1-0.6)	0.004
BASDAI_score- median(IQR)	5.2(4.1-5.6)	2.8(2.5-4.3)	0.013
CDAI_activity- median(IQR)	13(10.5-16)	7(5.2-11)	0.004
IBD activity n(%) - 0	11 (55%)	20 (100%)	0.174
IBD activity n(%) - 1	6 (30%)	0 (0%)	
IBD activity n(%) - 2	2 (10%)	0 (0%)	
IBD activity n(%) - 3	1 (5%)	0 (0%)	

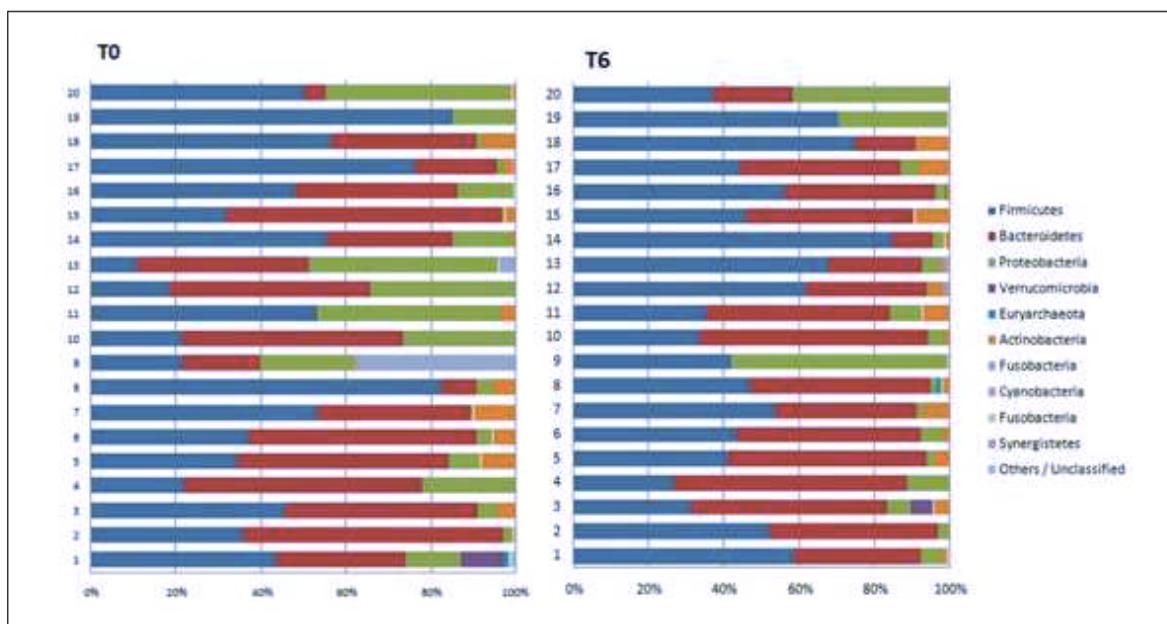


Figura 1 - Distribuzione dei phyla al T0 e al T6.

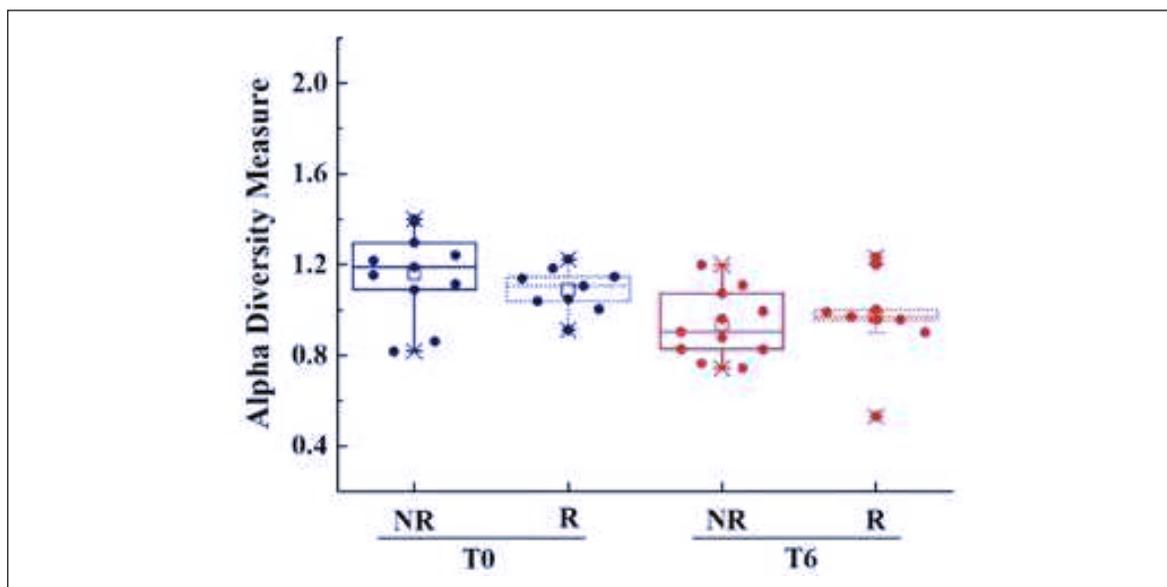


Figura 2 - Determinazione dell'Alfa diversità all'interno della classe.

non erano stati sottoposti ad intervento di chirurgia maggiore sull'intestino per IBD. I pazienti sono stati valutati al basale e dopo 6 mesi di terapia con TNFi. Sono state eseguite valutazioni laboratoristiche, clinimetriche e imaging. Tutti i pazienti seguivano una dieta mediterranea. Le terapie concomitanti sono state proseguite per tutta

la durata dello studio. I pazienti hanno eseguito l'autoprelievo di un campione fecale al basale e dopo 6 mesi di terapia, dopo opportuno training. L'analisi dei campioni è stata eseguita con tecnologia NGS (next generation sequencing or sequencing in parallel) ed analisi bioinformatica tassonomica del 16S NGS.

Risultati. I dati demografici e clinimetrici al basale e dopo 6 mesi di terapia (T6) sono riassunti nelle tabelle I e II. La distribuzione dei phyla è rappresentata nella figura 1. Al T6 abbiamo osservato un aumento significativo delle Lachnospiraceae ($\delta+10,3$ p 0,04), in particolare del Coprococcus ($\delta+2,5$ p 0,005) e un trend in aumento per Dorea ($\delta+1,2$, p 0,05). Abbiamo anche osservato una tendenza alla diminuzione dei Proteobatteri ($\delta-9,0$ p 0,087) e dei Gammaproteobatteri ($\delta-9$, p 0,093) e una tendenza all'aumento nei Clostridi ($\delta+8,2$ p 0,083) e Clostridiales ($\delta+8,3$ p 0,083). Non abbiamo evidenziato differenze tra i responders e i non responders ai TNFi. L'analisi della diversità alpha con indice di Shannon ha dimostrato una riduzione statisticamente significativa della biodiversità all'interno della classe per i pazienti non responder alla terapia ($\delta-0,31$ p 0,005 - Figura 2).

Conclusioni. I nostri risultati sono coerenti con l'ipotesi che la terapia con TNFi tende a ripristinare l'eubiosi intestinale.

BIBLIOGRAFIA

1. Liu B, et al. Anti-TNF-alfa therapy alters the gut microbiota in proteoglycan-induced ankylosing spondylitis in mice. *MicrobiologyOpen*. 2019; 8: e927.
2. Bazin T, et al. Microbiota Composition May Predict Anti-Tnf Alpha Response in Spondyloarthritis Patients: an Exploratory Study. *Sci Rep*. 2018; 8: 5446.

Keywords: *Microbiota, Biodiversità, anti-TNF.*

GRAVIDANZA E POSTPARTUM IN PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE: CHI È A RISCHIO DI FLARE? DATI DA DUE CENTRI EUROPEI

F. CRISAFULLI¹, R. CRUZ-MACHADO², M.C. GERARDI¹, S.C. BARREIRA², P. MARTINS², M. FILIPPINI¹, M. FREDI¹, R. GORLA¹, M.G. LAZZARONI¹, D. LINI¹, C. NALLI¹, M. TAGLIETTI¹, A. LOJACONO³, S. ZATTI³, C. ZANARDINI³, M. CENTENO⁴, C. ARAÚJO⁴, L. PINTO⁴, S. CAPELA⁴, L. ANDREOLI¹, F. FRANCESCHINI¹, A. TINCANI¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia e Pavia;

²Serviço de Reumatologia e Doenças Ósseas Metabólicas, Hospital de Santa Maria, Lisboa, Portugal; ³U.O. Ostetricia e Ginecologia, ASST Spedali Civili di Brescia, ⁴Departamento de Obstetrícia, Ginecologia e Medicina da Reprodução, Hospital de Santa Maria, Chulh, Lisboa, Portugal

Scopo del lavoro. La spondiloartrite (SpA) può riattivarsi durante la gravidanza e il postpartum ma i dati disponibili sono limitati e non conclusivi. L'obiettivo di questo studio è di valutare l'attività di malattia e le modifiche terapeutiche durante la gravidanza e il postpartum nei pazienti con SpA e di identificare i potenziali fattori di rischio per i flare di malattia.

Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva dei dati sulle gravidanze in pazienti con SpA seguite prospetticamente da un team multidisciplinare in 2 pregnancy clinic europee dal 2009 al 2019. L'attività di malattia è stata valutata durante ogni trimestre e nel postpartum utilizzando l'ASDAS-PCR o IL DAS28-PC a seconda del coinvolgimento principale. La malattia attiva è stata definita come

Tabella 1 - Confronto tra le caratteristiche cliniche, trattamento e attività di malattie nelle gravidanze con e senza flare.

	FLARE (38)	NO FLARE (54)	p
CARATTERISTICHE CLINICHE			
Interessamento assiale, n (%)	32 (84)	26 (48)	<0.001
Artrite periferica, n (%)	20 (53)	45 (83)	0.002
Entesiti, n (%)	14 (37)	24 (44)	ns
Dattiliti, n (%)	6 (16)	13 (24)	ns
Psoriasi, n (%)	10 (26)	24 (44)	ns
Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali, n (%)	3 (8)	3 (6)	ns
Uveiti, n (%)	4 (11)	5 (9)	ns
HLAB27 +, n (%)	21 (55)	13 (24)	ns
ANAMNESI FARMACOLOGICA			
bDMARDs, n (%)	15 (39)	12 (22)	ns
bDMARDs al preconcezionale, n (%)	11 (29)	6 (11)	ns
bDMARDs sospeso al gravindex +, n (%)	8 (21)	4 (7)	ns
cDMARDs, n (%)	23 (61)	40 (74)	ns
ATTIVITÀ DI MALATTIA			
MALATTIA ATTIVA al preconcezionale, n (%)	4/19 (21)	8/34 (24)	ns
MALATTIA ATTIVA al 1° trimestre, n (%)	8/29 (28)	3/47 (6)	0.02
MALATTIA ATTIVA al 2° trimestre, n (%)	20/34 (59)	5/51 (10)	<0.001
MALATTIA ATTIVA al 3° trimestre, n (%)	13/37 (35)	10/49 (20)	ns

DAS28-PCR>3.2 o ASDAS-PCR>=2.1. Il flare è stato definito come un aumento dell'attività di malattia tale da comportare modifiche del trattamento (introduzione o aumento ≥ 5 mg/die di prednisone, introduzione di cDMARD o bDMARD)1. Le gravidanze complicate da flare sono state confrontate con gravidanze senza flare per variabili demografiche e cliniche, ovvero fenotipo di malattia, attività di malattia e trattamento.

Risultati. Sono stati raccolti i dati di 100 gravidanze in pazienti con SpA (46 artrite psoriasica, 27 axial-SPA, 3 artrite reattiva, 5 SpA-enteropatica, 18 SpA indifferenziata, 1 artrite idiopatica giovanile; età media al concepimento: $33 \pm 4,9$ anni; durata media della malattia: $81,3 \pm 68,6$ mesi). Otto gravidanze esitate in aborto spontaneo sono state escluse dall'analisi dei flare durante la gravidanza. Trentotto gravidanze su 92 (41%) hanno avuto almeno un flare durante la gravidanza (11, 18 e 14 durante il 1°, 2° e 3° trimestre rispettivamente); 5 gravidanze hanno avuto flare multipli.

È stato osservato un tasso più elevato di flare nelle gravidanze di pazienti con coinvolgimento assiale ($p < 0.001$) mentre il coinvolgimento periferico

era associato a un tasso più basso di flare ($p=0.02$) (Tabella I).

Nelle gravidanze con flare, i farmaci riavviati durante la gravidanza sono stati steroidei (in 34 gravidanze), cDMARD (in 10 gravidanze) e bDMARD (in 8 gravidanze).

Trenta gravidanze su 76 (39%) hanno avuto un flare durante il periodo postpartum.

Conclusioni. In questa coorte di gravidanze in pazienti con SpA seguite in modo prospettico, il 41% ha avuto almeno un flare durante la gravidanza e il 39% durante il postpartum. I flare si sono verificati soprattutto nelle gravidanze in pazienti con coinvolgimento assiale. Quando riavviato durante la gravidanza, l'anti-TNFalfa è stato in grado di controllare l'attività di malattia.

BIBLIOGRAFIA

1. Fischer-Betz R, et al. *Arthritis Rheumatol.* 2015; 67.

Keywords: *Gravidanza, Spondiloartriti, Flare.*

CXCL13 AND ICAM1 SERUM LEVELS AS CLINICAL PREDICTORS OF RESPONSE TO ABATACEPT IN RHEUMATOID ARTHRITIS

S. PIANTONI, S. MASNERI, F. REGOLA, C. BAZZANI, C. NALLI, A. TINCANI, F. FRANCESCHINI, P. AIRO'

Rheumatology Unit, Department of Clinical and Experimental Sciences, ASST Spedali Civili and University of Brescia

Background and Objectives. Raised serum levels of soluble intercellular adhesion molecule 1 (ICAM1) (which is upregulated in synovial fibroblasts in response to TNF α), and of C-X-C motif chemokine 13 (CXCL13) (which is expressed by synovial follicular dendritic cells and activated mature antigen-experienced T-helper cells), are associated with a myeloid or lymphoid synovial phenotype in rheumatoid arthritis (RA), respectively (1). It has been suggested that a preferential clinical response to anti-TNF α , as compared to anti-IL-6R monotherapy, can be predicted by measuring these two biomarkers (2).

The aim of the study is to analyze the effect of abatacept (ABA), a T-cell co-stimulation blocker, on ICAM1 and CXCL13 serum levels in RA and to verify whether they predict the response to the drug.

Patients and Methods. 63 RA patients [F/M=51/12; median (10th-90th percentile) age=60 (41-72) years; CRP-DAS28=4.6 (3.3-5.8); ACPA positive: 86%], before and after 6 months of treatment with ABA + methotrexate and 22 sex and age-matched healthy controls (HC) were evaluated. Serum ICAM1 and CXCL13 levels were dosed by commercial ELISA (Life Technologies and R&D). Response to treatment was defined with the EULAR criteria.

Results. CXCL13 serum levels were higher in RA at baseline than in HC [136 (42-325) vs 32 (19-57) pg/ml, $p<0.01$], while no difference was observed in ICAM1 [186 (125-276) vs 184 (153-246) ng/ml, $p=0.9$]; positive correlations between ICAM1 and CRP ($r:0.28$; $p=0.03$) and CXCL13 levels and CRP ($r:0.40$; $p<0.01$) and CRP-DAS28 values ($r:0.27$, $p=0.05$) were found. After therapy

with ABA, a reduction of CXCL13 was observed [136 (42-325) vs 94 (29-319) pg/ml, $p<0.01$], both in responders [$n: 37: 151$ (57-462) vs 97 (26-329) pg/ml; $p<0.01$] and non-responders ($n: 14: 142$ (68-293) vs 89 (42-198) pg/ml; $p=0.01$). Not significant variation of ICAM1 serum levels was found in the entire cohort [186 (125-276) vs 190 (113-252) ng/ml, $p=0.06$]. However, a significant decrease was observed in non-responders [222 (169-302) vs 186 (110-233) ng/ml, $p=0.02$]. At baseline, no significant difference was found among patients seropositive for ACPA if compared with the negative ones [ACPA+ vs ACPA- for ICAM1 [187 (123-280) vs 177 (134-258) ng/ml; $p=0.7$] and for CXCL13 [143 (42-368) vs 113 (56-270) pg/ml; $p=0.4$].

Conclusions. CXCL13 serum levels are directly correlated with disease activity in patients with active RA and ABA therapy induces their reduction. These findings suggest that the co-stimulation blockade at central level and/or in the synovium lead to a reduced production of CXCL13. We could not demonstrate that CXCL13 levels predict the clinical response to ABA in this cohort of patients. Further studies are needed to clarify the potential value of ICAM1 as biomarker in our cohort of RA.

REFERENCES

1. Rosengren S, Rheumatology 2011.
2. Dennis G, Arthritis Res Ther 2014.

Keywords: Artrite reumatoide, Abatacept, Biomarcatori.

I FARMACI BIOTECNOLOGICI NELLA TERAPIA DELLA SINDROME TRAPS: OUTCOME TERAPEUTICO E FATTORI PREDITTIVI DI RISPOSTA

A. VITALE¹, C. GAGGIANO², L. OBICI³, G. MERLINI³, A. SORIANO⁴, O. VIAPIANA⁵, M. CATTALINI⁶, G. LOPALCO⁷, D. MONTIN⁸, M. ABDEL JABER⁹, L. DAGNA^{10,11}, R. MANNA¹², M. PIGA¹³, P. RUSCITTI²¹, F. CASO¹⁵, R. CIMAZI¹⁶, P. PARRONCHI¹⁷, F. IANNONE⁷, J. SOTA¹, G. EMMI¹⁷, A. INSALACO¹⁸, S. GROSSO², C. SALVARANI^{4,19}, B. FREDIANI¹, R. GIACOMELLI¹⁴, A. RENIERI²⁰, L. CANTARINI¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;

²Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università di Siena; ³Centro di Ricerca sulla Amiloidosi, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁴Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; ⁵Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; ⁶Clinica pediatrica, Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia;

⁷Unità di Reumatologia, Dipartimento di Emergenza e Trapianto di Organi, Università di Bari; ⁸Dipartimento di Salute Pubblica e Pediatrica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino; ⁹Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Santa Chiara, Trento; ¹⁰Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ¹¹Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergia and Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ¹²Centro di Ricerche sulle Febbri Periodiche, Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ¹³Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università e A.O.U. di Cagliari;

¹⁴U.O.C. di ImmunoReumatologia, Facoltà dipartimentale di Medicina, Università Campus Biomedico, Roma; ¹⁵Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina, Università Federico II, Napoli; ¹⁶Dipartimento di Scienze Cliniche and Medicina di Comunità, Università di Milano, Milano; ¹⁷Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze;

¹⁸Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma;

¹⁹Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²⁰Genetica Medica, Università di Siena

Scopo dello Studio. Obiettivo dello studio è stato quello di descrivere il ruolo delle terapie biotecnologiche nei pazienti affetti da tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS), con riferimento all'efficacia nel controllare le manifestazioni clinico-laboratoristiche, la riduzione dei corticosteroidi, la ricerca dei fattori predittivi di risposta e di persistenza in terapia e la valutazione del profilo di sicurezza.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti in maniera retrospettiva i dati clinici, laboratoristici e terapeutici di 44 pazienti caucasici affetti da TRAPS. I dati sono stati analizzati ponendo come livello di significatività la $p < 0.05$. Risultati: è stato analizzato un totale di 55 decorsi di terapia biologica corrispondenti ai seguenti agenti biotecnologici: anakinra ($n=26$), canakinumab ($n=16$), tocilizumab ($n=3$), agenti anti-TNF-alfa ($n=10$). La durata mediana del follow-up era pari a 27.5 (IQR=48.5) mesi. Si assisteva ad una risposta terapeutica completa in 41 (74.5%) casi, mentre in 9 (16.4%) casi si osservava una risposta parziale e in 5 (9.1%) casi una mancata risposta. La frequenza delle esacerbazioni della sindrome TRAPS era pari a 458.2 flare/100 pazienti-anno durante i 12 mesi

antercedenti l'inizio della terapia biologica e 65.7 flare/100 pazienti-anno durante i primi 12 mesi di terapia ($p < 0.0001$). La durata mediana degli attacchi era di 6.00 (IQR=13.00) giorni all'inizio della terapia biologica e 0.00 (IQR=1.00) giorni dopo 12 mesi ($p < 0.0001$). L'Autoinflammatory Disease Damage Index, indice del danno a lungo termine indotto dalle malattie autoinfiammatorie, non mostrava alcun incremento in 42/44 (95.5%) pazienti durante l'intero follow-up. Una riduzione statisticamente significativa era osservata nel dosaggio della proteinuria delle 24 ore ($p=0.001$). La sopravvivenza cumulativa della terapia biologica era di 87.0% a 12 mesi e 55.7% a 60 mesi dall'inizio della terapia. Un decorso di malattia relapsing-remitting anziché cronico (OR=0.027, C.I. 0.001-0.841, $p=0.040$) e la frequenza delle riacutizzazioni (OR=0.363, C.I. 0.301-0.953, $p=0.034$) erano variabili associate in maniera significativa ad una risposta completa alle terapie biotecnologiche. Parimenti, il decorso di malattia relapsing-remitting (HR=14.848, C.I. 2.437-90.489, $p=0.003$) e la durata di malattia all'inizio della terapia biologica (HR=0.942, C.I. 0.893-0.994, $p=0.028$) erano significativamente associati alla persistenza della

terapia biotecnologica. Non erano osservati eventi avversi severi.

Conclusioni. Le terapie biologiche attualmente impiegate per la cura della TRAPS risultano altamente efficaci nel controllare la frequenza e la durata delle riacutizzazioni, evitando un peggioramento del danno a lungo termine e permettendo una significativa riduzione della proteinuria quale espressione del danno renale. I pazienti caratte-

rizzati da un decorso relapsing-remitting e coloro che hanno una minore frequenza iniziale di riacutizzazioni rispondono con maggiore probabilità in maniera completa. La persistenza della terapia biologica è maggiore in chi inizia tale terapia più precocemente e in chi presenta un decorso relapsing-remitting di malattia.

Keywords: *Canakinumab, Anakinra, Tocilizumab.*

SINDROME PERIODICA ASSOCIATA AL RECETTORE DEL TNF-ALPHA ALL'ESORDIO NEL BAMBINO E NELL'ADULTO: DESCRIZIONE DI 80 PAZIENTI DEL NETWORK AIDA

C. GAGGIANO¹, A. VITALE¹, L. OBICI², G. MERLINI², A. SORIANO³, O. VIAPIANA⁴, M. CATTALINI⁵, M.C. MAGGIO⁶, G. LOPALCO⁷, D. MONTIN⁸, M. ABDEL JABER⁹, L. DAGNA¹⁰, R. MANNA¹¹, A. INSALACO¹², M. PIGA¹³, F. LA TORRE⁷, V. GELARDI¹, G. EMMI¹⁴, P. RUSCITTI¹⁹, F. CASO¹⁶, R. CIMAZ^{17,18}, P. PARRONCHI¹⁴, J. SOTA¹, S. GROSSO¹, B. FREDIANI¹, R. GIACOMELLI¹⁵, A. RENIERI¹, D. RIGANTE¹¹, L. CANTARINI¹

¹Università di Siena; ²Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ³Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia, IRCCS;

⁴Università di Verona; ⁵Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia; ⁶Università di Palermo; ⁷Università di Bari;

⁸Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino; ⁹Ospedale Santa Chiara di Trento; ¹⁰Università Vita-Salute San Raffaele e Istituto Scientifico IRCCS San Raffaele, Milano; ¹¹Università Cattolica del Sacro Cuore, Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma; ¹²Ospedale pediatrico Bambino Gesù, IRCCS, Roma; ¹³Università e A.O.U. di Cagliari; ¹⁴Università di Firenze;

¹⁵U.O.C. di ImmunoReumatologia, Facoltà dipartimentale di Medicina, Università Campus Biomedico, Roma;

¹⁶Università Federico II di Napoli; ¹⁷Università di Milano; ¹⁸A.O.U. Meyer e Università di Firenze

Scopo del lavoro. Obiettivo principale di questo studio era descrivere un'ampia coorte di pazienti affetti da TRAPS in relazione all'età di esordio dei sintomi (età pediatrica [EP] vs età adulta [EA]). Obiettivi secondari erano:

- 1) esplorare lo spettro fenotipico della sindrome in relazione alla presenza di varianti a bassa [BP] o ad alta [AP] penetranza;
- 2) valutare il soddisfacimento dei criteri classificativi per la malattia, in relazione all'età di insorgenza e al genotipo;
- 3) indagare eventuali fattori predittivi dello sviluppo precoce di amiloidosi.

Materiali e Metodi. Sono stati raccolti in maniera retrospettiva e analizzati i dati relativi a 80 pazienti affetti da TRAPS, provenienti da 19 Centri italiani di terzo livello.

Risultati. Una storia familiare positiva per febbre ricorrente era riscontrata più frequentemente nel gruppo EP rispetto a quello EA ($p < 0.05$). Tra le manifestazioni cliniche riportate durante l'attacco febbrile, la pericardite e la mialgia erano più frequentemente segnalate nel gruppo EA ($p < 0.01$ e $p < 0.05$, rispettivamente), mentre il dolore addominale risultava presente nell'84% dei pazienti EP e nel 25% di quelli EA ($p < 0.01$). Il dolore addominale si associava inoltre alle mutazioni AP ($p < 0.01$), mentre l'aftosi orale era riscontrata più frequentemente nel gruppo con mutazioni BP ($p < 0.05$). Inoltre, nel gruppo con mutazioni AP, la linfadenopatia risultava significativamente più frequente nei soggetti portatori di varianti in cui non era coinvolto un re-

siduo cisteinico ($p < 0.05$). I pazienti con mutazioni AP presentavano livelli di VES più elevati rispetto a quelli con mutazioni BP ($p < 0.01$) e, parallelamente, nel gruppo AP era significativamente più frequente il riscontro di indici infiammatori stabilmente elevati durante i periodi intercritici ($p < 0.05$). La presenza di mutazioni in cisteina e di dolore addominale o linfadenopatia in fase acuta correlavano significativamente con lo sviluppo di amiloidosi sistemica. Al contrario, l'uso della colchicina correlava negativamente con lo sviluppo di proteinuria patologica ($p < 0.05$). I FANS e la colchicina erano utilizzati più frequentemente in monoterapia nel gruppo con mutazioni BP, rispetto al gruppo con varianti AP ($p < 0.01$). I criteri classificativi PRINTO 2019 che prendono in considerazione il genotipo e variabili cliniche erano soddisfatti all'esordio di malattia dall'80% dei pazienti; i criteri classificativi PRINTO 2019 esclusivamente clinici erano soddisfatti dal 57.5% dei pazienti. Non sono emerse differenze significative in merito alla sensibilità dei criteri classificativi PRINTO 2019 in base all'età di esordio o in base al genotipo.

Conclusioni. Questo studio conferma l'estrema eterogeneità fenotipica di questa patologia, che sembra maggiormente influenzata dall'assetto genotipico piuttosto che dall'età di esordio della malattia di per sé. La diagnosi definitiva di TRAPS dovrebbe basarsi sia sulla caratterizzazione clinica della malattia che sul riscontro di un assetto genotipico compatibile.

Keywords: TRAPS, Adulto, Bambino.

UNA COORTE ITALIANA DI PAZIENTI CON OSTEOMIELITE CRONICA MULTIFOCALE RICORRENTE

M. ROMANO¹, S. COSTI¹, T. GIANI², G. FILOCAMO³, F. MINOIA³, A. MARINO⁴, G. FERRARA⁵, L. GAMALERO⁶, C. CHIGHIZOLA⁷, M. GATTINARA¹, R. CIMAZ⁸

¹Reumatologia Pediatrica, ASST-Pini-CTO, Milano; ²Reumatologia Pediatrica, Ospedale Universitario Anna Meyer, Firenze; ³Reumatologia pediatrica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁴Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Desio, ASST Monza; ⁵ASL Firenze Centro; ⁶Reumatologia pediatrica, Università di Udine; ⁷Unità di Allergologia, Immunologia e Reumatologia, Ospedale San Luca, IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano; ⁸Dipartimento di Scienze Cliniche e Salute della Comunità, Università di Milano

Introduzione. L'osteomielite cronica multifocale ricorrente (CRMO) è una malattia rara caratterizzata da un'inflammatione asettica dell'osso con aspetti tutt'ora poco conosciuti in termini di diagnosi, trattamento e follow-up.

Scopo. Valutare le caratteristiche demografiche, cliniche, laboratoristiche, di imaging, istopatologiche e le risposte al trattamento in una coorte di pazienti pediatrici affetti da CRMO.

Metodi. Sono state revisionate le cartelle cliniche di pazienti con CRMO diagnosticati tra il 2006 e il 2019 presso tre centri di terzo livello. La diagnosi si basava su risultati clinici, radiologici e sugli studi istopatologici.

Risultati. Abbiamo selezionato 50 pazienti (62% F) con un'età mediana all'esordio di 10 anni. Il tempo medio di follow-up è stato di 27 mesi (range 5-156) ed il tempo mediano trascorso tra l'esordio e la diagnosi è stato di 7 mesi (range

1-62). Il dolore osseo era il sintomo più frequente (98%) seguito da limitazione funzionale (76,6%). La tumefazione ossea e la febbre si sono verificate rispettivamente nel 40,4% e nel 24% dei casi. Il numero mediano di sedi coinvolte era 3 (range 1-17). Sono state descritte lesioni ossee multifocali nell'86% dei pazienti. Le ossa lunghe (66%) e le vertebre (52%) erano le sedi più colpite. Un aumento di VES o PCR all'esordio è stato riscontrato in 32 pazienti (64%). La biopsia ossea è stata eseguita nel 66% dei pazienti. Tutti i campioni hanno evidenziato la presenza di infiltrato infiammatorio misto e sclerosi; non sono stati isolati agenti infettivi. La RMN Whole-body è stata utilizzata come strumento diagnostico nel 68% dei pazienti. I reperti radiologici più significativi sono stati: edema midollare (97,8%), edema dei tessuti molli (85,1%), lesioni osteolitiche (76,1%), lesioni asintomatiche (59,1%), sclerosi (39,1%), coinvolgi-

Tabella 1 - Trattamenti farmacologici e risposta alla terapia.

	Risposta totale	Risposta parziale	Nessuna risposta
FANS (n=39)	12 (30.8%)	7 (17.9%)	20 (51.3%)
Corticosteroidi (n=10)	5 (50.0%)	3 (30.0%)	2 (20%)
Methotrexate (n=17)	9 (52.9%)	4 (23.5%)	4 (23.5%)
Infliximab (n=11)	5 (45.5%)	4 (36.4%)	2 (18.2%)
Neridronato (n=15)	8 (53.3%)	4 (26.7%)	3 (20%)
Pamidronato (n=11)	5 (45.5%)	4 (36.4%)	2 (18.2%)

mento articolare (23,4%) ed iperostosi (15,2%). Nel 30% dei pazienti è stata riscontrata un'associazione con altre malattie autoimmuni (SAPHO =2, morbo di Crohn n=2, tiroidite autoimmune n=2, AIG n=1, fibrosi polmonare n=1, celiachia =1). Non è stata individuata alcuna associazione con psoriasi. I farmaci utilizzati e la risposta al trattamento sono riassunti nella Tabella I.

Durante l'ultima visita di follow-up, 35 su 50 pazienti erano in remissione, di cui 57.2% (n=20) aveva sospeso la terapia, mentre il 42.8% (n=15) aveva proseguito il trattamento.

Conclusioni. La RMN è una tecnica sensibile per

rilevare lesioni ossee nella CRMO e può essere utilizzata per monitorare il decorso clinico. Metotrexato, bisfosfonati, corticosteroidi e gli anti-TNF sembrano essere più efficaci dei FANS nel trattamento della CRMO, ma non vi è ancora consenso sulla gestione di questa malattia. La fisiopatologia, ancora poco nota, la scarsità dei dati in letteratura, rendono necessari approfondimenti e studi clinici per valutare meglio l'outcome di questi pazienti.

Keywords: *CRMO, Whole-body RMN, Outcome.*

COMUNICAZIONI ORALI: VERSO EULAR (2)

Moderatori: A. Alunno (Perugia), F. Ingegnoli (Milano)

CLINICAL AND SONOGRAPHIC PREDICTORS OF PSORIATIC ARTHRITIS DEVELOPMENT IN PSORIASIS PATIENTS

I. Giovannini¹, S. Zandonella Callegher¹, F. Zuliani¹, E. Errichetti¹, I. Tinazzi², O. De Lucia³, A. Batticciotto⁴, L. Idolazzi⁵, G. Sakellariou⁶, C.A. Scire⁷, F.A. Figus⁸, A. Zanetti³, L. Quartuccio¹, V. Moretti¹, G. Valdi¹, L. Castriotta¹, D.G. Mcgonagle⁹, A. Iagnocco⁸, S. De Vita¹, A. Zabotti¹
¹Udine, ²Negrar, ³Milano, ⁴Varese, ⁵Verona, ⁶Pavia, ⁷Ferrara, ⁸Torino, ⁹Leeds, UK

GENDER INFLUENCE ON CLINICAL MANIFESTATIONS, DEPRESSIVE SYMPTOMS AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) SERUM LEVELS IN PATIENTS AFFECTED BY FIBROMYALGIA

C. Gioia, B. Lucchino, C. Iannuccelli, G. Dolcini, M. Di Franco
Roma

TREATMENT OF COVID-19 AND HYPER-INFLAMMATION WITH HIGH-DOSE INTRAVENOUS ANAKINRA

G. Cavalli, A. Tomelleri, G. De Luca, C. Campochiaro, E. Della Torre, M. Ripa, B. Castiglioni, C. Tassan Din, N. Boffini, N. Farina, D. Canetti, P. Rovere-Querini, A. Ruggeri, M. Tresoldi, F. Ciceri, G. Landoni, P. Scarpellini, A. Zangrillo, L. Dagna
Milano

RISK OF FRAGILITY FRACTURES IN OBESITY AND DIABETES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS ON A NATION-WIDE COHORT

G. Adami, D. Gatti, A. Fassio, G. Orsolini, F. Pollastri, E. Bertoldo, O. Viapiana, F. Bertoldo, A. Giollo, M. Rossini
Verona

THE ROLE OF AGE ON THE CLINICAL PRESENTATION AND RELAPSE RATE IN A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS

S. Monti¹, L. Dagna², C. Campochiaro², A. Tomelleri², C. Salvarani^{3,15}, C. Klersy¹, F. Muratore³, L. Boiardi³, R. Padoan⁴, M. Felicetti⁴, F. Schiavon⁴, M. Bond⁵, A. Bert⁵, R. Bortolotti⁵, C. Nannini⁶, F. Cantini⁶, A. Giollo⁷, E. Conticini⁸, A. Gattamelata⁹, R. Priori⁹, L. Quartuccio¹⁰, E. Treppo¹⁰, G. Emmi¹¹, M. Finocchi¹¹, G. Cassone¹², A. Hoxha¹³, R. Foti¹⁴, M. Colaci¹⁴, R. Caporali², C. Montecucco¹

¹Pavia, ²Milano, ³Reggio Emilia, ⁴Padova, ⁵Trento, ⁶Prato, ⁷Verona, ⁸Siena, ⁹Roma, ¹⁰Udine, ¹¹Firenze, ¹²Reggio Emilia, ¹³Vicenza, ¹⁴Catania, ¹⁵Modena

CAN LOW-DOSE ASPIRIN DURING PREGNANCY PREVENT THE DEVELOPMENT OF ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH ARTHRITIS? DATA FROM THE P-RHEUM.IT STUDY

D. Lini¹, M.C. Gerardi¹, A. Zanetti², G. Carrara², A. Bortoluzzi², F. Crisafulli¹, M. Filippini¹, M. Fredi¹, R. Gorla¹, M.G. Lazzaroni¹, A. Lojaco¹, L. Moschetti¹, C. Nalli¹, S. Panaro¹, F. Ramazzotto¹, F. Regola¹, M. Taglietti¹, S. Zatti¹, C.A. Scire^{2,3}, L. Andreoli¹, F. Franceschini¹, A. Tincani¹, G. Anelli⁴, S. Bellando Randone⁵, A. Brucato², V. Canti², R. Caporali², C.B. Chighizola², M.S. Chimenti⁶, G. Crepaldi⁷, G. Cuomo⁸, M. Cutolo⁹, M.S. Cutro¹⁰, S. D'Angelo¹⁰, F. Danzo², R. De Lorenzo², G. Del Sordo, M. Gerosa², S. Guiducci⁵, M. Govoni³, F. Iannone⁴, A. Iuliano⁶, C. Lomater⁷, M. Matucci-Cerinic⁵, M. Mosca¹¹, M. Nivuori⁴, M. Padovan³, S. Paolino⁹, G. Pazzola, R. Perricone⁶, C. Picchi, E. Praino⁴, V. Ramoni¹⁵, P. Rovere-Querini², C. Salvarani¹², L. Santo¹³, G.D. Sebastiani, F. Serale¹⁴, C. Tani¹¹

¹Brescia, ²Milano, ³Ferrara, ⁴Bari, ⁵Firenze, ⁶Roma, ⁷Torino, ⁸Napoli, ⁹Genova, ¹⁰Potenza, ¹¹Pisa, ¹²Reggio Emilia, ¹³Barletta, ¹⁴Cuneo, ¹⁵Pavia

CLINICAL AND SONOGRAPHIC PREDICTORS OF PSORIATIC ARTHRITIS DEVELOPMENT IN PSORIASIS PATIENTS

I. GIOVANNINI¹, S. ZANDONELLA CALLEGHER¹, F. ZULIANI¹, E. ERRICCHETTI², I. TINAZZI³, O. DE LUCIA⁴, A. BATTICCIOTTO⁵, L. IDOLAZZI⁶, G. SAKELLARIOU⁷, C.A. SCIRÉ⁸, F.A. FIGUS⁹, A. ZANETTI¹⁰, L. QUARTUCCIO¹, V. MORETTI¹¹, G. VALDI¹¹, L. CASTRIOTTA¹¹, D.G. MCGONAGLE¹², A. IAGNOCCO⁹, S. DE VITA¹, A. ZABOTTI¹

¹Clinica di Reumatologia, ASUFC, Udine; ²Istituto di Dermatologia, ASUFC, Udine; ³Reumatologia, IRCSS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar; ⁴Dipartimento di Reumatologia ed Ortopedia, ASST Pini-CTO, Milano; ⁵Unità di reumatologia, ASST dei Settelaghi, Varese; ⁶Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ⁷Division of Rheumatology, University of Pavia, Istituti Clinici Scientifici Maugeri; ⁸Reumatologia, Università di Ferrara; ⁹Centro Accademico di Reumatologia, Università degli Studi di Torino, Torino; ¹⁰Epidemiology Unit, SIR, Milano; ¹¹Istituto di Igiene ed Epidemiologia clinica, ASUFC, Udine; ¹²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom

Objective. Psoriasis is one of the most common inflammatory skin disease and predisposes to Psoriatic Arthritis (PsA) development in up to 20-30% of psoriasis patients. Psoriasis typically predates PsA by a decade or more, thus skin involvement offers the opportunity to investigate risk factors and predictors of PsA development and to focus on PsA pre-clinical phases. Nail, scalp, inverse psoriasis and the severity of the cutaneous disease are clinical features identified as possible predictors of PsA development. Moreover, non-specific musculoskeletal symptoms referred by psoriasis patients (e.g. arthralgia and fatigue) seem to be key clinical markers of imminent PsA development. This prospective study aims:

1) to compare the incidence rate of PsA develop-

ment among psoriasis patients without musculoskeletal complaints (PsO) and psoriasis patients with arthralgia (PsOAr);

Table III - Comparison of the baseline clinical and US variables between patients (with a follow-up of at least 3 months) without development of PsA and those developed PsA.

	PsOAr	Non-developer (n=63)	Developer (PsA onset) (n=13)	P value
Clinical variables				
Age, mean (±SD)		48.87 (±11.45)	56.38 (±13.87)	0.0759
Female, n (%)		36 (57.14%)	5 (38.46%)	0.240
Smoking, n (%)		30 (47.61%)	6 (46.15%)	1
BMI, mean (±SD)		26.1 (±4.95)	27.4 (±5.05)	0.39
Family history of PsA, n (%)		9 (14.28%)	2 (15.38%)	1
VAS pain (0-10), mean (±SD)		3.54 (±2.25)	4.73 (±2.33)	0.083
HAQ, mean (±SD)		0.32 (±0.4)	0.5 (±0.2)	0.0103
BASDAI, mean (±SD)		2.88 (±2.01)	4.02 (±2.33)	0.0907
Tender joints count, mean (±SD)		3.23 (±4.3)	5.33 (±7.09)	0.17
Tender entheses count, mean (±SD)		0.46 (±0.88)	0.46 (±0.52)	0.43
MASES score, mean (±SD)		0.45 (±1.35)	0.5 (±1)	0.39
PASI, mean (±SD)		4.46 (±5.83)	5.47 (±7.03)	0.6284
NAPSI, mean (±SD)		9.24 (±9.32)	15.14 (±13.77)	0.3348
Ultrasonographic variables				
*Active synovitis ¹ , mean (±SD)		0.35 (±0.77)	0.92 (±1.44)	0.12
*Synovitis ² , mean (±SD)		1.56 (±2.23)	2.84 (±2.19)	0.0158
*Joint erosion ³ , mean (±SD)		0.05 (±0.21)	0.08 (±0.28)	0.67
Active enthesitis ⁴ , mean (±SD)		0.46 (±0.88)	0.46 (±0.52)	0.43
Erosion ³ at enthesis, mean (±SD)		0.095 (±0.35)	0.46 (±0.78)	0.0176
Bone proliferation at enthesis, mean (±SD)		3.93 (±2.76)	5.3 (±2.95)	0.15
GS tenosynovitis ⁵ , mean (±SD)		0.67 (±1.39)	0.62 (±1.12)	0.89
GS paratenonitis ⁶ , mean (±SD)		0.16 (±0.54)	0.15 (±0.38)	0.59

Values in bold signifies p value ≤0.05.
¹ First metatarsophalangeal joints were not included in the evaluation because of the common involvement also in healthy controls.
² active synovitis was defined if both articular grey scale (GS) synovitis (GS ≥2) and intra-articular power Doppler (PD) signal (PD ≥1) were detected.
³ synovitis was defined if articular grey scale (GS) synovitis (GS ≥2) was detected.
⁴ erosions were defined as discontinuity of the bone surface that is visible in two perpendicular planes.
⁵ Active enthesitis was defined by the lack of the homogeneous fibrillar pattern in the enthesitis (>2 mm from the cortical bone) with loss of the tightly packed echogenic lines after correcting for anisotropy with concomitant PD signal at bone insertion (<2 mm from the cortical bone).
⁶ GS tenosynovitis was defined on GS as abnormal anechoic and/or hypoechoic (relative to tendon fibres) tendon sheath widening, which can be related to both the presence of tenosynovial abnormal fluid and/or hypertrophy. Both longitudinal and transverse planes were performed in order to confirm the findings.
⁷ The presence of peritendon extensor tendon inflammation was investigated by dorsal scars at the level of all fingers of both hands. This abnormality was defined as a hypoechoic swelling of the soft tissues surrounding the extensor digitorum tendons, with or without peritendinous PD signal.
 BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BMI: body mass index; GS: grey scale; HAQ: Health Assessment Questionnaire; MASES: Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; NAPSI: Nail Psoriasis Severity Index; PASI: Psoriasis Area Severity Index; VAS: Visual Analogue Scale.

Table I - Definition of arthralgia.

Psoriatic arthralgia (PsOAr)
- recent onset (≤12 months) of non-inflammatory joint and/or enthesial pain
- no current or past inflammatory signs/symptoms
- CASPAR* criteria for a diagnosis of PsA not fulfilled

*Classification criteria for Psoriatic Arthritis

Table II - Inclusion and exclusion criteria.

Inclusion Criteria	Exclusion criteria
1. Age ≥ 18 years	1. Satisfaction of CASPAR criteria
1. Current cutaneous psoriasis and/or nail psoriasis diagnosed by a dermatologist	2. Use of conventional DMARDs, steroid therapy (oral and intra-articular), retinoids, non-steroidal anti-inflammatory drugs (chronically) within 3 months from enrolment
1. Negative history of arthritis, dactylitis, enthesitis or inflammatory back pain	3. Previous or actual use of bDMARDs or small molecules
1. Absence of clinical sign of osteoarthritis and/or fibromyalgia*, evaluated by rheumatologist	
1. Absence of signs of active arthritis, dactylitis, enthesitis or inflammatory back pain ante-enrolment, evaluated by rheumatologist	

*Fibromyalgia was defined as ACR criteria [Arafi et al. Arthritis Care Res (Hoboken). 2020 May;33(5):1180-1181].

Table IV - Comparison of baseline US variables between patients (with a follow-up of at least 3 months) without development of PsA and those developed PsA divided in body district.

PsOAr	Non-developer (n=63)	Developer (PsA onset) (n=13)	p value
Active Enthesitis			
¹ Elbow, mean (±SD)	0.19 (±0.43)	0.15 (±0.38)	0.20
² Knee*, mean (±SD)	0.095 (±0.35)	0.077 (±0.28)	0.044
³ Foot, mean (±SD)	0.08 (±0.52)	0.15 (±0.38)	0.08
Bone proliferation at entheses			
¹ Elbow, mean (±SD)	0.95 (±0.89)	1.31 (±0.85)	0.19
² Knee*, mean (±SD)	0.33 (±0.88)	0.85 (±1.34)	0.0633
³ Foot, mean (±SD)	1.52 (±1.40)	1.85 (±1.34)	0.42
Erosion at entheses			
¹ Elbow, mean (±SD)	0.016 (±0.13)	0.15 (±0.38)	0.0208
² Knee*, mean (±SD)	0.016 (±0.13)	0.08 (±0.28)	0.21
³ Foot, mean (±SD)	0.06 (±0.25)	0.08 (±0.28)	0.86

Values in bold signify p value < 0.05.
¹ evaluation of carpal tunnel, ² evaluation of patellar and distal patellar entheses, ³ evaluation of Achilles and plantar aponeurosis entheses, * quadriceps tendons were not considered because of the high prevalence of alterations in healthy controls.

2) to perform a preliminary exploration of possible clinical and sonographic predictors of PsA development in PsOAr.

Methods. Psoriasis patients from rheumatology and dermatology clinics from seven Italian centers were recruited. The cases were divided in psoriasis patients with arthralgia (PsOAr) (Table I) and without arthralgia (PsO). Inclusion and exclusion criteria are reported in Table II. Clinical and ultrasonography data were collected. Clinical data included demographic, physical data, psoriasis history as well as articular and enthesal examination. Ultrasonography was assessed on 44 joints, 12 entheses, 2 bursae and 32 tendons, according to UPSTREAM (Ultrasound in Psoriatic arthritis TREATment) protocol; inflammatory and damage lesions according to OMERACT definition were detected. In the prospective follow-up, we looked for the development of PsA as clinically and made by a rheumatologist, blinded to previous US results using the CASPAR criteria (Classification Criteria for Psoriatic Arthritis criteria).

Results. 76 PsOAr patients with a mean follow-up of 17.3 months (± 7.98) and 74 PsO patients with a mean follow-up of 23.0 months (± 12.5) were included. During the follow-up period 12/76

(15.8%) PsOAr and 2/74 (2.7%) PsO developed PsA according to CASPAR criteria. The incidence rate for PsA development was significantly different between groups ($p=0.01$), respectively of 109.5/1000 person years for PsOAr and 14.1/1000 person years for PsO. Among PsOAr, PsA developer compared to non-PsA developer, had a significantly higher HAQ ($p=0.01$), with VAS (Visual Analogue Scale) pain and BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) also close to significance ($p=0.08$ e $p=0.09$, respectively). Furthermore, ultrasonographic examination in PsA developer showed statistically significant differences in joint synovitis ($p=0.016$), enthesal erosion ($p=0.018$) and active enthesitis at the patellar entheses ($p=0.04$) (Table III, IV).

Conclusion. PsOAr patients are a subgroup of psoriatic patients more prone to develop PsA, in which disease interception and rheumatologic T2T (treat-to-target) could be envisaged. These preliminary results support the role of musculoskeletal ultrasonography as prognostic tool to identify psoriasis patients at higher risk to develop PsA.

Keywords: Psoriasis, Arthralgia in psoriasis, Fase di transizione: pre-PsA.

GENDER INFLUENCE ON CLINICAL MANIFESTATIONS, DEPRESSIVE SYMPTOMS AND BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR (BDNF) SERUM LEVELS IN PATIENTS AFFECTED BY FIBROMYALGIA

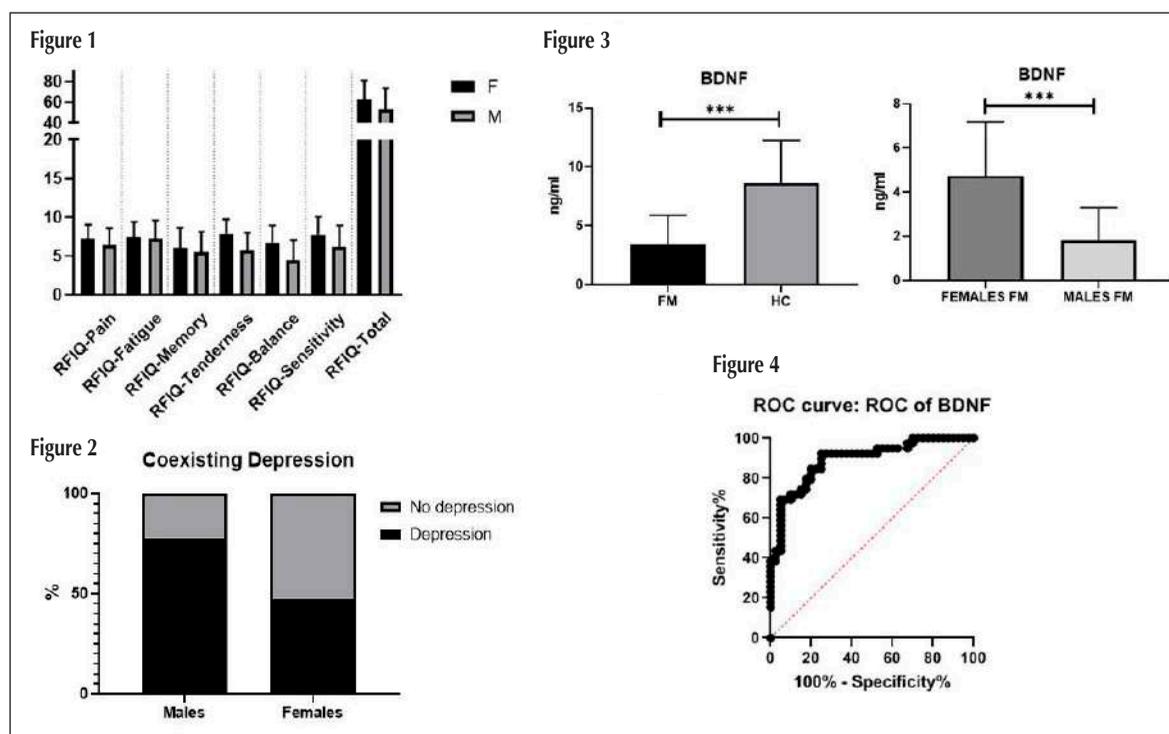
C. GIOIA, B. LUCCHINO, C. IANNUCELLI, G. DOLCINI, M. DI FRANCO

Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Objectives. Fibromyalgia (FM) is a common rheumatic disease characterized by chronic widespread pain, sleep and mood disorders. A higher prevalence of FM in women compared with men is well known, although the specific differences in clinical manifestations related to gender are still poorly defined. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) is an endogenous growth factor that gained attention for its potential as biomarker of several diseases, including FM and depression. The aims of this study were to investigate gender-related difference among males and females affected by FM in clinical manifestations, depres-

sive features and BDNF serum level, evaluating also the diagnostic potential of the latter.

Methods. We consecutively enrolled adult patients affected by FM (ACR 2016) referring to our out-patient clinic. Each subject underwent clinical and answered to questionnaires for the severity of FM symptoms (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, R-FIQ) and depressive symptoms (Beck Depression Inventory-II, BDI-II). We collected blood samples from a subgroup of patients of both sexes, matched for age, for BDNF serum level dosage through ELISA. BDNF levels were assessed also in a control group, matched for sex and age.



Results. The cohort was composed by 201 FM patients (172 F, 29 M), mean age 49.13. Females showed higher values of R-FIQ total score ($p=0,0005$) as well the specific items of the R-FIQ for pain ($p=0,013$), fatigue ($p=0,014$), memory problems ($p=0,007$), tenderness to touch ($p<0,0001$), balance problems ($p<0,0001$) and sensitivity to environmental stimuli ($p=0,012$) when compared with males (Fig. 1). There was no difference in BDI-II between males and females, but notably male patients reported a significantly higher frequency of coexisting depressive disorder ($p=0,038$) (Fig. 2). Serum BDNF levels were evaluated in 40 FM patients and 40 healthy controls (HC) (F:M 1:1). BDNF levels were significantly lower in FM patients compared with HC ($p<0,0001$). Among FM patients, BDNF levels were lower in males compared with females ($p<0,0001$) (Fig. 3). BDNF did not correlate with any clinical and clinimetric parameter.

BDNF showed a good diagnostic performance (AUC=0,89, CI95%=0,82-0,9630, $p<0,0001$) (Fig. 4). At a cut-off value $<6,47$ ng/dl, BDNF showed a specificity of 75% and a sensibility of 92,31%, (CI 95%=79,68-97.35) for FM identification (LR=3,692).

Conclusions. FM clinical manifestations are strongly dependant from gender. While females present a more severe disease and a higher burden of symptoms, mood disorders tend to be a major characteristic of males with FM. Reduced BDNF serum levels have been reported as typical of depressive disorders. Our findings of lower BDNF levels in male FM patients compared to females support this hypothesis. BDNF have potential as biomarker of the disease and should be validated in larger cohorts.

Keywords: *Fibromyalgia, BDNF, Gender influence.*

TREATMENT OF COVID-19 AND HYPER-INFLAMMATION WITH HIGH-DOSE INTRAVENOUS ANAKINRA

G. CAVALLI¹, A. TOMELLERI¹, G. DE LUCA¹, C. CAMPOCHIARO¹, E. DELLA TORRE¹, M. RIPA², B. CASTIGLIONI², C. TASSAN DIN², N. BOFFINI¹, N. FARINA¹, D. CANETTI², P. ROVERE-QUERINI³, A. RUGGERI⁴, M. TRESOLDI³, F. CICERI⁴, G. LANDONI⁵, P. SCARPELLINI², A. ZANGRILLO⁵, L. DAGNA¹

¹San Raffaele Hospital and Vita-Salute San Raffaele University, Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milan;

²San Raffaele Hospital and Vita-Salute San Raffaele University, Infectious Diseases, Milan; ³San Raffaele Hospital and Vita-Salute San Raffaele University, Internal Medicine, Milan; ⁴San Raffaele Hospital and Vita-Salute San Raffaele University, Hematology, Milan;

⁵San Raffaele Hospital and Vita-Salute San Raffaele University, Anesthesia and Intensive Care, Milan

Background and Aim of the Study. Severe cases of COVID-19 develop a hyper-inflammatory response, which is reminiscent of the cytokine storm observed during CAR-T cell therapy or macrophage activation syndrome and is associated with a high mortality. Preliminary studies from our group indicated that anakinra, a recombinant interleukin-1 receptor antagonist, might be beneficial in this patient population. Here, we extended these investigations to evaluate long-term outcomes in a larger cohort of COVID-19 patients.

Materials and Methods. We conducted a retrospective cohort study of consecutive patients with COVID-19 and hyper-inflammation (defined as serum CRP >100 mg/L, ferritin >900 ng/mL, or both) who were hospitalized in a large University hospital, were managed outside the ICU, and received treatment with hydroxychloroquine and lopinavir/ritonavir as well as non-invasive ventilation. We compared survival, mechanical ventilation-free survival, changes in CRP, respiratory function, and clinical status in a cohort of patients who received additional treatment with high-dose anakinra 5 mg/kg twice a day intravenously, versus patients who did not receive anakinra (referred to as 'controls'). Controls were retrospectively selected from a pool of 330 patients with COVID-19 and hyper-inflammation concomitantly hospitalized at the same institution, by means of a propensity score matching system, in a 1:2 ratio. This study was part of the COVID-19 Biobank study (ClinicalTrials.gov NCT04318366). All patients gave written informed consent to data collection and drug treatment. All outcomes were assessed at 28 days.

Results. Between March 17 and May 5, 2020, 60

patients received anakinra in addition to standard treatment. Treatment with anakinra was associated with reductions in serum CRP and progressive improvements in respiratory function. At 28 days, this led to improved clinical status in 44 patients (73%); 10 patients (17%) were on mechanical ventilation and 6 patients (10%) died. At 28 days, mortality was 10% in the anakinra group and 28% in the standard treatment group ($p=0.048$). Rates of adverse events including bacteraemia, thromboembolism, and elevations in liver enzymes were comparable between groups. Discontinuation of anakinra was not followed by inflammatory relapses.

Conclusions. In this large cohort study of patients with COVID-19 and hyper-inflammation managed outside of the ICU, treatment with high-dose anakinra was safe and associated with clinical improvement in 73% of patients. Confirmation of efficacy will require controlled trials.

REFERENCES

1. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della Torre E, Ripa M, Canetti D, Oltolini C, Castiglioni B, Tassan Din C, Boffini N, Tomelleri A, Farina N, Ruggeri A, Rovere-Querini P, Di Lucca G, Martinenghi S, Scotti R, Tresoldi M, Ciceri F, Landoni G, Zangrillo A, Scarpellini P, Dagna L. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *The Lancet Rheumatology* 2020; 2(6): e325-e31.

Keywords: Cytokine storm, Anakinra, COVID-19.

RISK OF FRAGILITY FRACTURES IN OBESITY AND DIABETES: A RETROSPECTIVE ANALYSIS ON A NATION-WIDE COHORT

G. ADAMI¹, D. GATTI¹, A. FASSIO¹, G. ORSOLINI¹, F. POLLASTRI¹, E. BERTOLDO¹, O. VIAPIANA¹, F. BERTOLDO², A. GIOLLO¹, M. ROSSINI¹

¹Rheumatology Unit, Verona; ²Bone Metabolism and Osteonology Unit, Verona

Objectives. The role of obesity and diabetes on fracture risk is yet poorly understood. Body Mass Index (BMI) and Bone Mineral Density (BMD) are strongly correlated, however, patients with elevated BMI are not protected against fractures, configuring the obesity paradox. A similar controversial association has been also found in diabetic patients. Herein, we present a retrospective analysis on 59,950 women.

Material and Methods. We have collected demographic (including BMI), densitometric and clinical data (including history of vertebral, hip and non-vertebral, non-hip fractures, presence of comorbidities). We performed a propensity score generation with 1:1 matching for patients in the obese (BMI >30) and non-obese (BMI <30) groups, in the diabetics and non-diabetics. Propensity score estimates were estimated using a

Table 1

Overall cohort	n=59,950
Age in years (±SD)	65.1 (±11.0)
Weight in kg (±SD)	62.2 (±12.1)
Height in cm (±SD)	160.3 (±7.6)
BMI in kg/m ² (±SD)	24.2 (±4.7)
BMI ≥30 (%)	5,832 (9.7%)
Femoral neck T-score (±SD)	-2.16 (±0.94)
Lumbar spine T-score (±SD)	-2.50 (±1.16)
T-score <-2.5 at any site (%)	38,670 (64.5%)
% 10-year risk of fracture (±SD)	19.5 (±18.7)
Parental history of fragility fractures (%)	14,939 (24.9%)
Prevalent vertebral or hip fractures (%)	
None	48,211 (80.4%)
1	7,306 (12.2%)
2	2,453 (4.1%)
>2	1,980 (3.3%)
Prevalent non-vertebral and non-hip fractures	8,748 (14.6%)
Comorbidities (%)	
None	46,404 (77.4%)
Diabetes	3,114 (5.2%)
Rheumatoid arthritis	3,008 (5.0%)
Psoriatic arthritis	703 (1.2%)
Systemic lupus erythematosus	294 (0.5%)
Systemic sclerosis	277 (0.5%)
Other connective tissue diseases	1,910 (3.2%)
Inflammatory bowel diseases	942 (1.6%)
Chronic obstructive pulmonary disease	1,614 (2.7%)
Parkinson's disease	412 (0.7%)
HIV infection	235 (0.4%)
Multiple sclerosis	243 (0.4%)
Severe physical handicap	749 (1.3%)

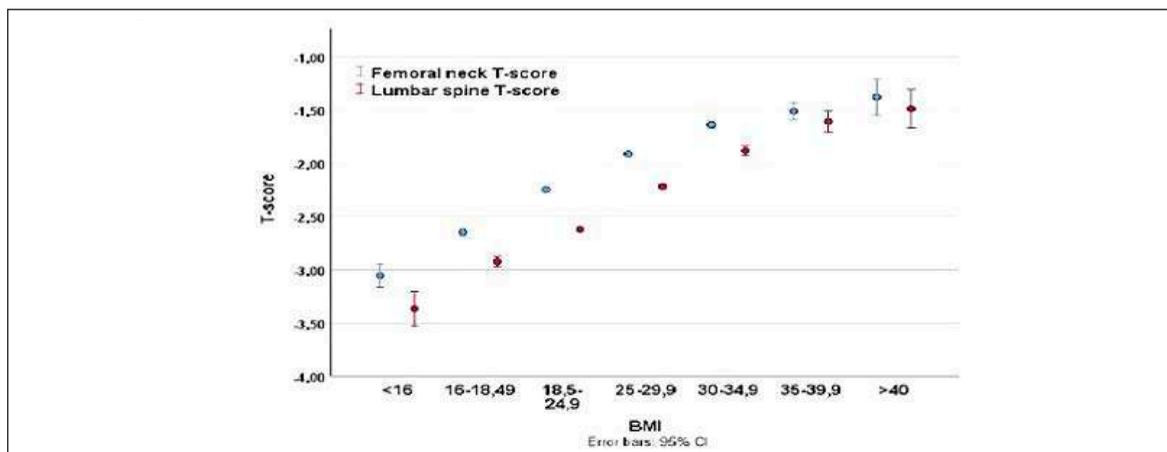


Figure 1

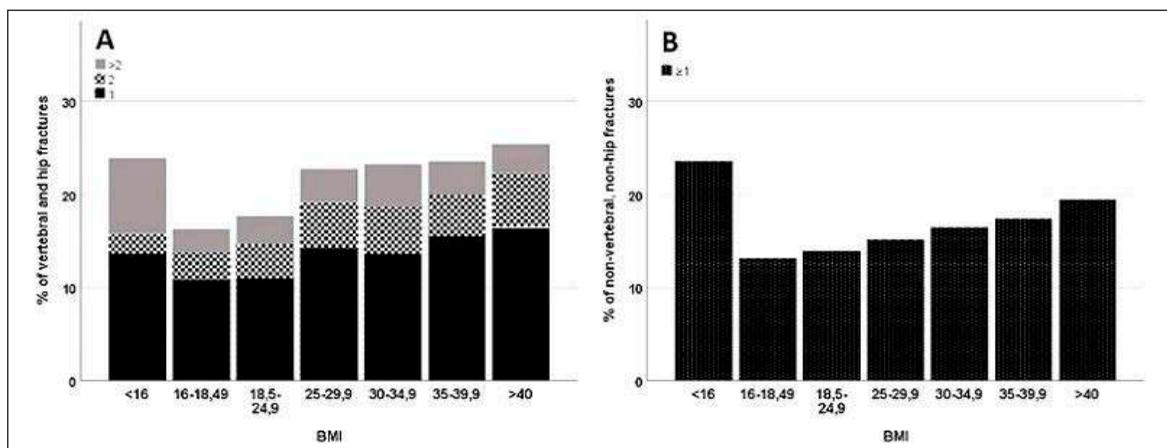


Figure 2

logistic regression model derived from the clinical variables: age, lumbar spine T-score and femoral neck T-score.

Results. Data from 59,950 patients were extracted. Table 1 shows the characteristics of our cohort. The mean age was 65.1 years, mean BMI was 24.2 kg/m² and most of the patients had T-scores consistent with osteoporosis (64.5%). 9.7% of the subjects were obese (BMI >30) and 5.2% had diabetes. We found a linear association between obesity and bone mineral density (BMD) (Figure 1). Diabetic patients had greater BMD levels compared to non-diabetic individuals. After matching 1:1 by age 3,112 diabetics and 3,112 non-diabetic patients were selected. We found an association between diabetes and fractures of any kind (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.4 and 1.3, 95% CI 1.2-1.5 for vertebral or hip fractures and non-vertebral, non-hip fractures respectively). Following 1:1 matching by

age 11,664 individuals (5,832 obese vs 5,832 non-obese women) were selected. Obesity, was significantly associated only with non-vertebral, non-hip fractures (OR 1.3, 95% CI 1.1-1.6). We also found a J-shaped association between BMI and fractures (Figure 2 A for vert or hip B for non-vert non-hip). To estimate the individual effect of obesity and diabetes on bone health we ran sensitivity analyses which included obese non-diabetic patients and non-obese diabetic patients respectively that confirmed the aforementioned results.

Conclusions. Non-obese diabetics had the highest risk of vertebral or hip fracture, whereas obese non-diabetics predominantly had non-vertebral, non-hip fracture's risk. These results should raise awareness in clinical practice when evaluating diabetic and/or obese patients.

Keywords: *Obesità, Fratture, Diabete.*

THE ROLE OF AGE ON THE CLINICAL PRESENTATION AND RELAPSE RATE IN A LARGE COHORT OF PATIENTS WITH GIANT CELL ARTERITIS.

S. MONTI¹, L. DAGNA², C. CAMPOCHIARO², A. TOMELLERI², C. SALVARANI^{4,19}, C. KLERSY³, F. MURATORE⁴, L. BOIARDI⁴, R. PADOAN⁵, M. FELICETTI⁵, F. SCHIAVON⁵, M. BOND⁶, A. BERTI⁶, R. BORTOLOTTI⁶, C. NANNINI⁷, F. CANTINI⁷, A. GIOLLO⁸, E. CONTICINI⁹, A. GATTAMELATA¹⁰, R. PRIORI¹¹, L. QUARTUCCIO¹², E. TREPPO¹², G. EMMI¹³, M. FINOCCHI¹³, G. CASSONE¹⁴, A. HOXHA¹⁵, R. FOTTI¹⁶, M. COLACI¹⁷, R. CAPORALI¹⁸, C. MONTECUCCO¹

¹Rheumatology, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ²Dagna IRCCS San Raffaele Hospital; Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases, Milano; ³Biometry and Clinical Epidemiology, Fondazione IRCCS Policlinico S. Matteo, Università di Pavia; ⁴Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; Division of Rheumatology, Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ⁵Rheumatology Unit; Department of Medicine DIMED, University of Padova; ⁶S. Chiara Hospital; Rheumatology, Trento; ⁷Rheumatology, Prato; ⁸University of Verona; Rheumatology Unit; ⁹University of Siena; Rheumatology Unit, ¹⁰Sapienza Università di Roma; Dipartimento di medicina interna e specialità mediche; ¹¹Policlinico Umberto I, Roma; ¹²Academic Hospital Santa Maria della Misericordia, Udine; ¹³Department of Experimental and Clinical Medicine, University of Firenze; ¹⁴Rheumatology Unit, IRCCS Arcispedale Santa Maria Nuova, Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; ¹⁵San Bortolo Hospital; Internal Medicine Unit; Department of Medicine, Vicenza; ¹⁶Rheumatology Unit, A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ¹⁷Michele Colaci University of Catania; Clinical and Experimental Medicine; ¹⁸Department of Rheumatology, Gaetano Pini-CTO Institute; Clinical Science and Community Health, Univers, Milano; ¹⁹Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

Objectives. To assess the role of age at diagnosis of giant cell arteritis (GCA) on the risk and time to relapse.

Methods. Centres participating in the Italian Society of Rheumatology Vasculitis Study Group retrospectively enrolled patients with a diagnosis of GCA until December 2019. The cohort was divided in tertiles according to age at diagnosis (equal/below 72; 73-79; >79 years old). Negative binomial regression was used to assess the relapse rate according to age groups, and Cox regression for time to first relapse.

Results. Of 720 patients enrolled in 14 Italian reference centres, 711 had complete follow-up data (female 50%; mean age 75±7; minimum 51-maximum 95 years old). Median follow-up duration was 34 months (IQR 16;70). Patients in the older group at diagnosis (>79 years) had more frequent visual loss compared to the 73-79 and equal/below 72 age groups (31% vs 20% vs 7%; p<0.001), but lower rates of general symptoms (56% vs 70% vs 77%; p<0.001). Large-vessel (LV)-GCA was diagnosed less frequently in the older group (18% vs 22% vs 43%; p<0.001). There were no differences amongst age groups in terms of elevation of acute

phase reactants, and/or initial treatment and doses of glucocorticoids (median dose 37.5 mg/day of prednisone-equivalent). At least one relapse occurred in 47% of patients. Median time to relapse was 12 months (IQR 6;23).

Age did not influence the rate of relapses [18 per 100 persons/years (95%CI 15;21) vs 19 (95% CI 17;22) vs 19 (95%CI 17;22)], nor the time to first relapse. At multivariable analysis, only LV-GCA, presentation with significantly elevated c-reactive protein (>50 mg/L) and general symptoms were independent predictors of the number of relapses. LV-GCA and CRP were also independent predictors of time to first relapse.

Conclusions. Age at diagnosis of GCA influenced the clinical presentation and risk of ischaemic complications, but did not affect the relapse rates during follow-up. LV-GCA occurred more frequently in younger patients and was an independent predictor of relapse risk, highlighting the need for a correct characterization of the clinical subtype at the early stages of disease.

Keywords: Arterite gigantocellulare, Età, Vasculiti.

CAN LOW-DOSE ASPIRIN DURING PREGNANCY PREVENT THE DEVELOPMENT OF ADVERSE PREGNANCY OUTCOMES IN WOMEN WITH ARTHRITIS? DATA FROM THE P-RHEUM.IT STUDY

D. LINI¹, M.C. GERARDI¹, A. ZANETTI², G. CARRARA², A. BORTOLUZZI², F. CRISAFULLI¹, M. FILIPPINI⁴, M. FREDI¹, R. GORLA⁴, M.G. LAZZARONI¹, A. LOJACONO⁵, L. MOSCHETTI¹, C. NALLI⁴, S. PANARO¹, F. RAMAZZOTTO⁵, F. REGOLA¹, M. TAGLIETTI⁴, S. ZATTI⁵, C.A. SCIRÈ^{2,3}, L. ANDREOLI¹, F. FRANCESCHINI¹, A. TINCANI¹, M.G. ANELLI⁶, S. BELLANDO RANDONE⁷, A.L. BRUCATO⁸, V. CANTI⁹, R. CAPORALI¹⁰, C.B. CHIGHIZOLA¹¹, M.S. CHIMENTI¹², G. CREPALDI¹³, G. CUOMO¹⁴, M. CUTOLO¹⁵, M.S. CUTRO¹⁶, S. D'ANGELO¹⁶, F. DANZO¹⁴, R. DE LORENZO⁹, G. DEL SORDO¹⁷, M. GEROSA¹⁰, S. GUIDUCCI⁷, M. GOVONI¹⁸, F. IANNONE⁶, A. IULIANO¹⁹, C. LOMATER¹³, M. MATUCCI CERINIC⁷, M. MOSCA²⁰, M. NIVUORI⁸, M. PADOVAN¹⁸, S. PAOLINO¹⁵, G. PAZZOLA²¹, R. PERRICONE¹², C. PICCHI⁸, E. PRAINO²², V. RAMONI²³, P. ROVERE-QUERINI⁹, C. SALVARANI²¹, L. SANTO²², G.D. SEBASTIANI¹⁹, F. SERALE²⁴, C. TANI²⁰

¹Reparto di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia; ²Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia; ³Dipartimento di Scienze Mediche - U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona, Ferrara; ⁴Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili; ⁵Ostetricia e Ginecologia, Spedali Civili e Università di Brescia; ⁶U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; ⁷U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; ⁸U.O. Medicina Interna, ASST-Fatebenefratelli, Milano; ⁹U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano; ¹⁰U.O. Reumatologia, CTO Gaetano Pini, Milano; ¹¹U.O. Reumatologia, Immunologia Clinica e Allergologia, Istituto Auxologico Italiano, Milano; ¹²U.O. di Reumatologia, Policlinico di Tor Vergata, Roma; ¹³SSD Reumatologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino; ¹⁴U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli, Napoli; ¹⁵U.O. Reumatologia Clinica, Ospedale Policlinico San Martino-Università di Genova; ¹⁶U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ¹⁷U.O.C. di Patologia Ostetrica, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ¹⁸U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; ¹⁹U.O. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ²⁰U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana; ²¹U.O. Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; ²²Servizio di Reumatologia ASL BT - Ospedale Mons. Dimiccoli, Barletta; ²³U.O. Reumatologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia; ²⁴U.O. Reumatologia, Ospedale Carle, Cuneo

Purpose. Potential benefit of low-dose aspirin (LDA) administration during pregnancy to prevent adverse pregnancy outcomes (APO) in inflammatory arthritis (IA) is unknown.

To compare pregnancy outcomes in IA pregnancies treated during pregnancy with LDA with those untreated.

Materials and Methods. Italian P-RHEUM.it register is designed as a nationwide, web-based longitudinal observational cohort study collecting data on pregnancies in inflammatory rheumatic diseases. At baseline, socio-demographic parameters, obstetric history, comorbidities and clinical/laboratoristic characteristics are registered. During pregnancy, the course of maternal disease, medications, development of fetus and complications are collected for each trimester. After delivery, the

pregnancy and child development during the first two years of life are collected.

Results. From May 2018 to May 2020, 349 patients were enrolled. Forty-five patients with IA had completed their pregnancy with known outcome (20 Rheumatoid Arthritis, 10 Psoriatic Arthritis, 6 Ankylosing spondylitis, 5 Juvenile Idiopathic Arthritis, 4 Undifferentiated Arthritis): 13 (28.89%) treated with LDA during pregnancy and 32 (71.11%) without LDA prophylaxis. LDA was used with a higher frequency in women with previous APO, anti-phospholipid positivity and on biological DMARDs even if it's not statistically significant (Table I). All the LDA-treated women had a live-birth rate of 100%, whereas among women not treated with LDA the live birth rate was of 84.4% with 27 live-birth pregnancies, 3 early

Table 1 - Comparison between inflammatory arthritis pregnancies treated with low-dose aspirin and those untreated.

	LDA (n 13)	Not LDA (n 32)	p
Maternal age at conception, median (IQR)	31 (29 - 37)	33 (28 - 35)	
RA, n	5	15	0.74
PsA, n	4	6	0.44
AS, n	0	6	0.16
JIA, n	1	4	1
UA, n	3	1	0.07
BMI, median (IQR)	25.8 (21.3 - 28.6)	22.6 (20 - 24.5)	
Smoking, n (%)	2 (14.4%)	4 (13.3%)	1
History of hypertension, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
History of diabetes, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Previous APO, n (%)	5 (71.4%)	6 (54.5%)	0.25
aPL+, n (%)	3 (23.1%)	1 (3.6%)	0.07
CRP+, n (%)	4/9 (44.4%)	10/23 (43.5%)	1
GC at baseline, n (%)	4 (30.8%)	13/28 (46.4%)	0.5
HCC at baseline, n (%)	4 (30.8%)	5/27 (18.5%)	0.44
cDMARDs at baseline, n (%)	1 (7.7%)	3/27 (11.1%)	1
bDMARDs at baseline, n (%)	6 (46.2%)	9 (28.1%)	0.3
Live-birth pregnancy, n (%)	13 (100%)	27 (84.4%)	0.36
Pregnancy loss, n (%)	0 (0%)	5 (15,63%)	0.3
Hypertensive disorders, n (%)	1 (7.7%)	5 (15,63%)	0.66
HELLP syndrome, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
PROM, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Preterm delivery, 34-37 GW, n (%)	2 (15.4%)	2 (6.25%)	0.57
Preterm delivery, <34 GW, n (%)	1 (7.7%)	1 (3.13%)	0.5
IUGR, n (%)	0 (0%)	3 (9.39%)	0.55
SGA, n (%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Pregnancy/Peripartum complications, n (%)	1 (7.7%)	10 (31.3%)	0.14
Birth weight (g), median (IQR)	3350 (3172.5-3505)	3225 (3015-3430)	
Birth height (cm), median (IQR)	50 (49-51)	49.5(49-50.5)	

Legend: aPL, Antiphospholipid syndrome; AS, Ankylosing spondylitis; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; BMI, Body mass index; cDMARDs, Conventional disease-modifying antirheumatic drugs; CRP, C-reactive protein; GC, Glucocorticoids; GW, gestational week; HELLP, haemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets; Hypertensive disorder defined as gestational hypertension, preeclampsia and eclampsia; IQR, Interquartile range; IUGR, intrauterine growth restriction; JIA, Juvenile idiopathic arthritis; LDA, Low-dose Aspirin; Pregnancy loss defined as early fetal-loss, miscarriage and still-birth; PROM, Premature rupture of membranes; PsA, Psoriatic arthritis; RA, Rheumatoid Arthritis; SGA, Small for gestational age; UA, Undifferentiated arthritis.

miscarriages, 1 fetal loss and 1 stillbirth observed. There were no significant differences between the LDA and the not LDA groups regarding pregnancy/peripartum obstetric complications ($p=0.14$), although less adverse pregnancy/peripartum outcomes were registered in LDA patients' group (Table I).

Conclusions. The preliminary data of this pro-

spective cohort study show that LDA improve pregnancy outcome in IA even if women treated with LDA had more risk factors for APO. The extension of this cohort will allow us to further investigate these important results.

Keywords: *Low-dose aspirin, Pregnancy outcomes, Arthritis.*

SCLERODERMIA

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

- Introduzione
Relatori: N. Del Papa (Milano), M. Matucci Cerinic (Firenze)
- Coinvolgimento polmonare in corso di sclerosi sistemica
Relatore: P. Cipriani (L'Aquila)
- Coinvolgimento cardiaco in corso di sclerosi sistemica
Relatore: S.L. Bosello (Roma)
- Coinvolgimento gastrointestinale in corso di sclerosi sistemica
Relatore: S. Bellando Randone (Firenze)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

COINVOLGIMENTO POLMONARE IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

P. CIPRIANI

L'Aquila

Non pervenuto.

COINVOLGIMENTO CARDIACO IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

S.L. BOSELLO

Roma

Non pervenuto.

COINVOLGIMENTO GASTROINTESTINALE IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

S. BELLANDO RANDONE, M. MATUCCI-CERINIC, S. GUIDUCCI

Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, Università di Firenze, S.O.D. Reumatologia Sclerodermia Unit, A.O.U. Careggi, Firenze

Nella Sclerosi Sistemica (SSc), l'apparato gastroenterico è interessato in circa il 90% dei pazienti, e tale coinvolgimento può essere presente fin dalle primissime fasi di malattia sia con le manifestazioni cliniche che con le sole alterazioni funzionali rilevabili strumentalmente (1-3). Tale coinvolgimento rappresenta una delle principali cause di morbilità della SSc determinando una importante compromissione della qualità di vita dei pazienti, ma anche una importante causa di mortalità (6-12% dei casi) (4, 5). Non esistono ancora oggi terapie efficaci e risolutive per il trattamento di tale complicanza in corso di SSc, non solo per arrestare la progressione ma anche per alleviare i sintomi. Per tale motivo, visto anche l'elevata frequenza, è fondamentale eseguire uno screening fin dalle fasi precoci di malattia. La patogenesi del coinvolgimento gastroenterico è complessa e multifattoriale, e non è stata ancora completamente chiarita. La mancanza di modelli animali sperimentali appropriati in grado di riprodurre le manifestazioni gastrointestinali in corso di SSc ha limitato la comprensione dei meccanismi patogenetici e ha ostacolato lo sviluppo di nuove terapie. È stato proposto che l'evento primario possa essere un danno da parte di un agente eziologico sconosciuto a carico dell'endotelio dei vasa nervorum con conseguente neuropatia mioenterica e disfunzione neurale (6). Effetti secondari sembrano includere un'atrofia muscolare e la progressiva fibrosi muscolare che portano a un progressivo indebolimento della muscolatura della parete che si propaga in senso orale-aborale provocando la sintomatologia caratteristica. Negli ultimi anni si è posta sempre più attenzione sul ruolo che il sistema immunitario sembra avere sulla dismotilità gastrointestinale (GI) e sono state individuate due principali vie patogenetiche (7): nella prima sembrano essere coinvolti i linfociti B con la produzione di autoanticorpi diretti contro i recettori muscarinici (M3) (SSc IgG) che determinano inizialmente una inibizione della neurotrasmissione colinergica bloccando

il rilascio di ACh e successivamente, legandosi al recettore nelle giunzioni neuromuscolari presente sulle cellule muscolari lisce, ne bloccano l'attività contrattile causando disturbi della motilità. La seconda via vede protagonisti i linfociti T helper (Th), in particolare i Th2 i che attivano macrofagi e inducono la trasformazione dei fibroblasti in miofibroblasti attraverso citochine pro-infiammatorie profibrotiche ((IL4, IL6, IL 13)) e fattori di crescita (TGF beta). Ciò si traduce in un'eccessiva produzione di collagene, che provoca danni strutturali e fibrosi dei tessuti gastrointestinali concorrendo alla comparsa di dismotilità. Mentre la malattia progredisce, la muscolatura liscia e i neuroni mioenterici vengono lentamente distrutti. Un recente studio ha valutato attraverso analisi di immunostichimica l'affinità delle IgG anti recettore muscarinico M3 presente nel siero di 10 pazienti sclerodermici, verso i neuroni mioenterici e le cellule muscolari lisce. Nei pazienti con durata di malattia inferiore a 15 anni, gli anticorpi anti-M3 presentavano una maggiore affinità per i recettori presenti sui neuroni colinergici mioenterici, mentre con l'aumentare della durata di malattia cresceva anche l'affinità nei confronti dei recettori presenti sulle cellule muscolari lisce. È stato inoltre riportato che il legame anticorpi-recettore M3 veniva attenuato dalle immunoglobuline endovena suggerendo un meccanismo anti-idiotipo e confermandone il potenziale ruolo nel trattamento del coinvolgimento GI (7).

La sintomatologia legata al coinvolgimento GI è estremamente eterogenea in quanto sia il tratto superiore che inferiore possono essere interessati. Sia nella pratica clinica che negli studi clinici lo strumento più utilizzato per la valutazione della severità dei sintomi e della compromissione della qualità di vita a questi legata è il questionario UCLA SCTC GIT 2.0. validato e tradotto in più lingue, composto da 7 sezioni per un totale di 34 domande (8).

Il coinvolgimento orofaringeo questo è presente nel 20% dei pazienti ed è legato spesso (9) sia alla

presenza di microstomia per atrofia del massetere e del muscolo pterigoideo che a una diminuzione della produzione di saliva (xerostomia) con conseguenze difficoltà nella masticazione e nella deglutizione. Le gengive, le papille gustative e la mucosa orale con la progressiva atrofia possono causare alterazioni del gusto e anomalie sensoriali. Importante la malattia del periodonto, con aumento degli spazi periodontali, distacco gengivale, con conseguenti ascessi e caduta precoce. Tutto questo si traduce in un peggioramento dello stato nutrizionale e della qualità di vita. Per il trattamento sono suggeriti boli piccoli, l'assunzione senza limitazioni di liquidi, l'utilizzo di pilocarpina o lubrificanti orali, una accurata igiene orale, frequenti valutazioni specialistiche odontoiatriche, trattamenti riabilitativi del volto (10).

L'esofago distale è il tratto più frequentemente (80-90% dei casi) e precocemente colpito. I disturbi della motilità a carico dell'esofago (riduzione o assenza dell'attività peristaltica e l'ipotonia dello sfintere esofageo inferiore (SEI)) infatti sono stati ampiamente documentati in letteratura attraverso la manometria esofagea fin dalle fasi molto precoci e asintomatiche di malattia. La manometria esofagea infatti rappresenta ancora oggi il gold standard per la valutazione della dismotilità in corso di SSc; in particolare la manometria esofagea ad alta risoluzione è risultata essere più sensibile nel riscontrare alterazioni a carico del SEI (11). Tali alterazioni danno origine alla malattia da RGE con i sintomi ad essa collegati (pirosi, rigurgito, reflusso, tosse secca, laringite cronica) e, nelle fasi più avanzate a disfagia. Il perdurare di una condizione di dismotilità porta poi anche a complicanze potenzialmente severe quali esofagite, esofago di Barrett (12), stenosi peptica, intersiziopatia polmonare (per le ripetute microaspirazioni di materiale acido determinante broncoostrizione) (4). Altri fattori possono concorrere alle alterazioni della motilità e quindi alla comparsa di sintomi gastrointestinali come ad esempio l'utilizzo di farmaci quali gli inibitori della fosfodiesterasi di tipo 5 e i calcio antagonisti (13, 14).

Abozaid H.S.M. et al. in uno studio su 40 pazienti con SSc, sottoposti a manometria esofagea ad alta risoluzione, hanno riscontrato una associazione tra ipo/aperistalsi dell'esofago distale e un aumentato score per il reflusso del GIT 2.0, dimostrando come questo questionario possa essere uno strumento in grado di guidare il clinico all'esecuzione di ulteriori accertamenti (15).

Lepri et al., in uno studio monocentrico su 59 pazienti SSc in fase molto precoce, hanno dimostrato assenza e riduzione della peristalsi esofagea e valori significativamente ridotti di pressione massima e media dello sfintere esofageo inferiore, oltre che alterazioni a livello anoretale (2). Vettori S. et al. in uno studio retrospettivo su 45 pazienti SSc asintomatici (pirosi, rigurgito, disfagia) hanno riscontrato alterazioni manometriche nell'80% dei pazienti (16).

L'esofagogastroduodenoscopia è invece lo strumento più utilizzato per lo studio delle complicanze del coinvolgimento gastroesofageo. La Ph-metria con o senza impedenzometria, gold standard nella determinazione del reflusso, è poco usata e riservata a pazienti con sintomatologia refrattaria al trattamento (17).

Per quanto riguarda il trattamento della malattia da RGE e la prevenzione delle complicanze, oltre ad accorgimenti legati alla norme di vita quotidiana (alzare la testata del letto, non mangiare o bere 3 ore prima di andare al letto), in accordo alle raccomandazioni EULAR (18) e all'algoritmo di trattamento recentemente pubblicato (19), gli inibitori di pompa protonica (IPP) restano il trattamento di prima linea, sebbene i pazienti risultino spesso scarsamente responsivi ai comuni dosaggi. È necessario sottolineare inoltre che gli IPP dovrebbero essere usati con cautela a lungo termine per i possibili effetti collaterali: malnutrizione, ridotto assorbimento intestinale, aumentato rischio di infezione, insufficienza renale, osteoporosi. Sono stati recentemente valutati altri approcci terapeutici. Foocharoen C et al. hanno confrontato l'aggiunta di domperidone vs alginati agli IPP in pazienti SSc parzialmente responsivi, dimostrando una efficacia analoga e come circa il 20% risultava comunque non responsivo in entrambi i gruppi di trattamento (20). Uno studio open-label ha recentemente valutato l'effetto del buspirone (20 mg/die), agonista parziale dei recettori della serotonina di tipo 5-HT_{1A}, appartenente alla classe degli ansiolitici atipici, sulla funzione motoria esofagea e sui sintomi in 30 pazienti sclerosidermici. Nei 22 pazienti che hanno tollerato il farmaco, è stato riscontrato un aumento della pressione del SEI da 7.73.9 a 12.24.6 mmHg (P^{1/4} 0.00002) dopo la somministrazione del farmaco in assenza di variazioni altri parametri manometrici. Gli autori riportano anche un miglioramento dei sintomi in particolare pirosi e rigurgito (21). Raja et al. hanno valutato in 15 pazienti con diagnosi di

SSc overlap polimiosite, l'efficacia della infusione mensile di Immunoglobuline nel controllo della sintomatologia GI. Gli autori riportano una riduzione significativa nella frequenza e nella intensità del reflusso GE e un miglioramento significativo nel total GIT 2.0 score rispetto al baseline score medio (22).

Anche il coinvolgimento dello stomaco è estremamente frequente, determinando, a causa del rallentato svuotamento gastrico, la caratteristica sintomatologia: sazietà precoce, nausea, vomito, rigurgito, dolore epigastrico. Una delle complicanze più comuni è la gastroparesi (38-50% dei pazienti) responsabile della maggior parte dei sintomi e sulla quale spesso i procinetici hanno scarsa efficacia. Un Trial randomizzato controllato doppio cieco ha confrontato il trattamento con infusione di un ormone intestinale prodotto soprattutto a livello gastrico, il ghrelin (5.0 µg/kg), vs soluzione salina in 10 pazienti SSC, valutando la velocità di svuotamento gastrico attraverso il breath test con acido acetico 13C riportando un miglioramento nei pazienti trattati con ghrelin: (43,3±11,4 min vs 53.4±5.4 min, P=0.03) (23).

Dati in letteratura riportano una elevata frequenza del coinvolgimento del piccolo intestino (40-80% dei pazienti) che attraverso alla ipo/atonia, la dilatazione e il ritardato transito intestinale, determina la sintomatologia caratteristica (gonfiore, meteorismo, bruciore, nausea and Vomito, diarrea, dolore). Tra le complicanze del coinvolgimento di questo tratto ricordiamo la pseudostruzione cronica (acuta o cronica) e l'overgrowth batterica intestinale (SIBO) (presente nel 50% pazienti). Quest'ultima contribuisce in modo sostanziale ai sintomi intestinali e alle manifestazioni caratteristiche quali tensione addominale, flatulenza, diarrea. È causa da una alterata propulsione intestinale che determina distensione addominale, dolore, costipazione o alvo irregolare. Tra gli effetti della sindrome SIBO ci sono anche gonfiore, malnutrizione, e alterata qualità di vita. Come sottolineato dalla American Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN), i pazienti con SSc infatti dovrebbero essere sottoposti a screening per la malnutrizione alla diagnosi e annualmente e le potenziali cause sottostanti devono essere valutate e trattate quando possibile (4).

Un recente revisione sistematica della letteratura ha analizzato più di 5000 articoli di cui solo 5 sono risultati idonei per la valutazione finale. Gli autori riportano che dati limitati indicano che gli antibio-

tici (es. Rifaximina) possono eradicare la proliferazione batterica nell'intestino tenue nella SSc mentre non ci sono prove sufficienti sull'efficacia dei procinetici / probiotici nel trattamento della overgrowth batterica intestinale. La condizione di dismotilità e rallentato transito intestinale coinvolge anche il colon e la principale responsabile causa della stipsi o delle alterazioni dell'alvo riferite frequentemente dal paziente sclerodermico. Le indicazioni sono quelle di assumere una dieta ricca di fibre, oltre all'assunzione di abbondante quantità di liquidi. Ahuja NK et al. hanno recentemente valutato l'uso della piridostigmina per il trattamento dei sintomi GI con riscontro di miglioramento significativo della stipsi in 31 pazienti SSc trattati per 4 settimane (24). Bigone e Beretta in uno studio an open-label crossover (PROGASS) hanno valutato la sicurezza e l'efficacia della prucalopride per il trattamento dei pazienti SSc, riportando un miglioramento del numero di movimenti intestinali completi e del transito intestinale, e nella riduzione del reflusso e gonfiore nei pazienti trattati rispetto al placebo (25). Il coinvolgimento dell'ano-retto è presente nel 50-70% dei casi, determinando la disfunzione sfintere anale interno e/o esterno e/o del riflesso inibitorio rettale, responsabile dell'incontinenza fecale nel 1/3 dei pazienti. Il trattamento prevede tecniche di Biofeedback, riabilitazione del pavimento pelvico e la stimolazione nervo sacrale in casi refrattari, ed eventuale terapia chirurgica se necessaria (4).

Purtroppo ancora oggi mancano test non invasivi o biomarcatori, in grado di identificare i pazienti ad alto rischio di sviluppo di manifestazioni GI. Crescente interesse è rivolto verso il ruolo del microbiota nella sclerosi sistemica (26-29). A questo proposito è necessario ricordare come variazioni nella composizione del microbiota o modifiche nella prevalenza di certe specie su altre, generalmente definita *disbiosi*, sono implicate come potenziali trigger per diversi disordini, compresi le malattie sistemiche autoimmuni, con un impatto sui sintomi e sulla progressione di malattia (30). Diversi studi hanno dimostrato infatti, come il microbiota, possa influire sull'omeostasi immune e contribuire allo sviluppo di patologie autoimmuni favorendo l'induzione delle cellule Th17 sulle Tregs e determinando uno spostamento dell'equilibrio tra i subset T helper 1 (Th1) e (Th2) (31). Queste anomalie immunitarie possono infatti stimolare la risposta infiammatoria e causare danni epiteliali intestinali. Un numero crescente di prove

suggerisce che esistono alterazioni nella composizione del microbiota del tratto (GI) nei pazienti con SSc e che tali alterazioni risultino associate a una maggiore prevalenza di alcuni sintomi gastroenterici. Questo apre nuovi scenari per il trattamento di tale complicanza, in quanto si può ipotizzare che modificando il microbiota GI attraverso interventi nutrizionali, modificando la dieta e con l'integrazione di probiotici/prebiotici si possa migliorare la sintomatologia GI. Un recente studio su 5 pazienti SSc dimostrato come il trapianto fecale ha determinato una riduzione del gonfiore, dell'incontinenza fecale e della diarrea nei pazienti trattati rispetto al placebo dimostrando come possa essere un'opzione terapeutica in grado di ridurre i sintomi gastroenterici alterando il microbiota intestinale nei pazienti con SSc (32).

In conclusione possiamo dire che il coinvolgimento gastroenterico è molto frequente nei pazienti sclerodermici e deve essere sospettato e indagato fin dalle fasi precoci di malattia. Sebbene la patogenesi non sia chiara la dismotilità mediata dagli autoanticorpi anti-M3 offre una nuova strada per ulteriori ricerche sui meccanismi patogenetici e sulla possibile realizzazione di nuovi trattamenti. Crescente interesse è rivolto alla definizione del ruolo del microbiota nella SSc, la possibilità di modificarne la composizione attraverso la dieta probiotici/prebiotici e il trapianto fecale potrebbe rappresentare una importante prospettiva terapeutica.

BOBLOGRAFIA

1. Walker U, Tyndall AA, Czirják L, et al. 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. Lepri G, Guiducci S, Bellando Randone S, et al. Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOSS): report from a single VEDOSS/EU-STAR centre *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 124-8.
3. Gyger G, Baron M. Gastrointestinal manifestations of scleroderma: recent progress in evaluation, pathogenesis, and management. *Curr. Rheumatol. Rep.* 2012; 14: 22-9.
4. Shreiner AB, Murray C, Denton C, Khanna D. Gastrointestinal Manifestations of Systemic Sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord.* 2016; 1: 247-56.
5. Yang H, Xu D, Li MT, Yao Y, Jin M, Zeng XF, Qian JM. Gastrointestinal manifestations on impaired quality of life in systemic sclerosis. *J Dig Dis.* 2019; 20: 256-61.
6. Cohen S, Fisher R, Lipshutz W, et al. The pathogenesis of esophageal dysfunction in scleroderma and Raynaud's disease. *J Clin Invest.* 1972; 51: 2663-8.
7. Sumit Kumar, Jagmohan Singh, Ramalinga Kedika, et al. Role of muscarinic-3 receptor antibody in systemic sclerosis: correlation with disease duration and effects of IVIG *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2016; 310 G1052-G1060.
8. Abignano G, Mennillo GA, Lettieri G, et al. UCLA Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Tract 2.0 Reflux Scale correlates with impaired Esophageal Scintigraphy findings in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol.* 2021; 15: jrheum. 201283.
9. Smirani R, Truchetet ME, Poursac N, Naveau A, Schaeverbeke T, Devillard R. Impact of systemic sclerosis oral manifestations on patients' health-related quality of life: A systematic review. *J Oral Pathol Med.* 2018; 47: 808-15.
10. Maddali-Bongi S, Landi G, Galluccio F, et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int.* 2011; 31: 895-901.
11. MB Adarsh Shefali K Sharma, Kaushal K Prasad, et al. Esophageal manometry, esophago-gastroduodenoscopy, and duodenal mucosal histopathology in systemic sclerosis *JGH Open.* 2019; 23: 206-9.
12. J. Wipff, Y. Allanore, F. Soussi et al. Prevalence of Barrett's Esophagus in Systemic Sclerosis. *Arthritis & Rheum.* 2005; 52: 2882-8.
13. Kim HS, Conklin JL, Park H. The effect of sildenafil on segmental oesophageal motility and gastro-oesophageal reflux *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 1029-36.
14. Mungan Z, Pınarbaşı Şimşek B. Which drugs are risk factors for the development of gastro-oesophageal reflux disease? *Turk J Gastroenterol.* 2017; 28 (Suppl. 1): S38-S43.
15. Abozaid HSA, Imam HMK, Abdelaziz MM, et al. High-resolution manometry compared with the University of California, Los Angeles Scleroderma Clinical Trials Consortium GIT 2.0 in Systemic Sclerosis Seminars. 2017; 47: 403-40.

16. Vettori S, Tolone S, Capocotta D, et al. Esophageal high-resolution impedance manometry alterations in asymptomatic patients with systemic sclerosis: prevalence, associations with disease features, and prognostic value. *Clin Rheumatol*. 2018; 37: 1239-47.
17. Corti RE, López Gastón AR, et al. Evaluation of esophageal involvement by pHmetry in patients with progressive systemic sclerosis]. *Acta Gastroenterol Latinoam*. 1987; 16: 241-7.
18. Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, Becker M, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2017; 76: 1327-39.
19. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*. 2018; 70: 1820-8.
20. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, et al. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginate acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 56: 214-22.
21. Karamanolis SP, Panopoulos S, Denaxas K, et al. The 5-HT_{1A} receptor agonist buspirone improves esophageal motor function and symptoms in systemic sclerosis: a 4-week, open-label trial *Arthritis Res Ther*. 2016; 18: 195.
22. Raja J, Nihtyanova SI, Murray CD, et al. Sustained benefit from intravenous immunoglobulin therapy for gastrointestinal involvement in systemic sclerosis *Rheumatology (Oxford)*. 2016; 55: 115-9.
23. Ariyasu H, Iwakura H, Yukawa N, et al. Clinical effects of ghrelin on gastrointestinal involvement in patients with systemic sclerosis. *Endocr J*. 2014; 61: 735-42.
24. Ahuja NK, Mische L, Clarke JO, et al. Pyridostigmine for the treatment of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis *Semin Arthritis Rheum*. 2018; 48: 111-6.
25. Vigone B, Caronni M, Severino A, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 145.
26. Volkmann ER, Chang YL, Barroso N, et al. Association of Systemic Sclerosis With a Unique Colonic Microbial Consortium. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68: 1483-92.
27. Volkmann ER. Intestinal microbiome in scleroderma: recent progress. *Curr Opin Rheumatol* 2017; 29: 553-60.
28. Bellocchi C, Fernández-Ochoa Á, Montanelli G, Vigone B, Santaniello A, Milani C, et al. Microbial and metabolic multi-omic correlations in systemic sclerosis patients. *Ann NY Acad Sci*. 2018; 1421: 97-109.
29. Patrone V, Puglisi E, Cardinali M, et al. Gut microbiota profile in systemic sclerosis patients with and without clinical evidence of gastrointestinal involvement *Sci Rep*. 2017; 1; 7: 14874.
30. du Teil Espina M, Gabarrini G, Harmsen HJM, et al. Talk to your gut: the oral-gut microbiome axis and its immunomodulatory role in the etiology of rheumatoid arthritis. *FEMS Microbiology Reviews*. 2019; 1-18.
31. König MF. The microbiome in autoimmune rheumatic disease, *Best Practice & Research Clinical Rheumatology*, <https://doi.org/10.1016/j.berh.2019.101473>.
32. Fretheim H, Chung BK, Didriksen H, et al. Fecal microbiota transplantation in systemic sclerosis: A double-blind, placebo-controlled randomized pilot trial *PLoS One* 2020; 15: e0232739.

VASCULITI

Moderatori: G. Bajocchi (Reggio Emilia), S. Monti (Pavia)

- Vasculiti 2019-2020: Overview della letteratura
Relatore: C. Salvarani (Reggio Emilia/Modena)

- Un caso di vasculite dei piccoli vasi
Presenting: L. Quartuccio (Udine)
Discussant: S. De Vita (Udine)

- Un caso di Neuro-Behçet
Presenting: A. Carriero (Potenza)
Discussant: P. Leccese (Potenza)

- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

VASCULITI 2019-2020: OVERVIEW DELLA LETTERATURA

C. SALVARANI

Reggio Emilia

Non pervenuto.

UN CASO DI VASCULITE DEI PICCOLI VASI

L. QUARTUCCIO, S. DE VITA

Udine

Non pervenuto.

UN CASO DI NEURO-BEHÇET

A. CARRIERO, P. LECCESE

Potenza

Paziente maschio di 40 anni e di origine caucasica. Giunge alla nostra attenzione, presso l'ambulatorio del Dipartimento di Reumatologia della Regione Basilicata a Marzo 2017 con una diagnosi di Malattia di Behçet.

Anamnesi familiare: nulla di rilevante. Anamnesi patologica remota: Tiroidite di Hashimoto in trattamento con metimazolo (5 mg die). Ipercolesterolemia in trattamento con atorvastatina (10 mg die). Esordio della malattia nel febbraio 2014 con aftosi orale multipla e ricorrente, lesioni cutanee simil eritema nodoso ed artrite asimmetrica dei polsi e delle caviglie. Dopo un anno, comparsa di eruzioni cutanee papulopustolose, epididimiti bilaterali ricorrenti asincrone ed ulcere genitali. A Settembre 2015 uveite posteriore simmetrica ed asincrona trattata con steroide per os, posologia imprecisata. A Febbraio 2016 viene formulata, in ambiente reumatologico in altra sede, la diagnosi di BD ed intrapresa terapia con ciclosporina (3 mg/kg/die) in associazione a dosaggio medio alto di steroide, posologia gestita in base alle necessità cliniche (25-50 mg/die di equivalente prednisone). Ad Ottobre 2016 A causa della scarsa risposta alla terapia, la posologia della ciclosporina venne incrementata a 3.5 mg/kg/die con miglioramento parziale delle manifestazioni sia oculari che mucocutanee. Per un modesto ma persistente incremento della creatinemia, la dose della ciclosporina è stata riportata a 3 mg/kg/die; continuata invariata l'assunzione dello steroide. Durante l'esame obiettivo effettuato presso il nostro Centro viene riscontrato: papulopustolosi diffusa al tronco, al dorso ed alla superficie estensoria delle cosce. Afti orali di tipo minor sulla mucosa del vestibolo labiale inferiore e della superficie palatale della lingua.

Cicatrici cutanee localizzate allo scroto, nella sede di pregresse ulcere riferite in anamnesi. Porta in visione una valutazione oftalmologica conclusiva per uveite posteriore OS. Viene effettuato un Pathergy test che risulta negativo e viene effettuata la tipizzazione HLA che risulta positiva per

l'antigene B51. A settembre 2017 A causa dell'insufficiente controllo della malattia da parte della ciclosporina e dello steroide è stato aggiunto, in seguito alla valutazione degli esami di screening ed alla firma del consenso informato, Infliximab (IFX) (5 mg/kg) alle settimane 0, 2, 6 e successivamente ogni 2 mesi. Tale intervento produce un rapido miglioramento clinico sia dal punto di vista dei sintomi che dei segni. Viene pertanto effettuato un tapering dello steroide dopo la quinta infusione di IFX ed infine sospeso ed il paziente continua la terapia con Infliximab 5 mg/kg ogni 8 settimane e ciclosporina 3 mg/kg die. A maggio 2018, sette settimane dopo la sospensione dello steroide il paziente sviluppa cefalea ingravescente, ipostenia simmetrica degli arti inferiori, tremore intenzionale a cui fanno seguito disartria, stato soporoso, turbe dell'equilibrio e postura distonica. Agli esami ematochimici emerge unicamente una lieve leucocitosi. L'esame del liquor mostra un aumento dei leucociti con glucosio e proteine nel range di normalità e l'EEG anomalie lente subcontinue in sede medio-anteriore destra con tendenza alla diffusione alle regioni omologhe controlaterali. È stato mandatorio escludere, essendo il paziente in trattamento immunosoppressivo, una complicanza settica inclusa la tubercolosi. È stata effettuata una RM con gadolinio che ha mostrato "un'area di alterato segnale iperintensa in T2 e FLAIR interessante il mesencefalo e più a sinistra parte del talamo e del braccio posteriore della capsula interna. Nell'ambito di tale area tre piccoli noduli iperintensi dopo m.d.c. In corrispondenza della circonvoluzione temporale superiore di sinistra, alla giunzione corticomidollare, è presente una piccola stria iperintensa in T2 e FLAIR con positività del c.e. (Vasculite?)". È stata pertanto posta diagnosi di Neuro-Behçet, è stata sospesa la terapia con Ciclosporina ed è stata intrapresa quella con metilprednisolone e.v. /1 g die per 3 giorni consecutivi e, successivamente, con 1 mg/kg/die di prednisone per os a scalare in associazione ad Infliximab alla dose di 5 mg/kg ad

intervalli di 5 settimane. La risonanza magnetica cerebrale, eseguita 3 mesi più tardi, ha mostrato solo una parziale regressione delle lesioni acute e l'esame neurologico ha rivelato riduzione dei movimenti distonici all'arto superiore sinistro, buon mantenimento posturale, tono nei limiti. Migliorata la disartria. Romberg negativo. Andatura normale. EEG migliorato rispetto al precedente. Sei mesi dopo peggioramento della malattia con aftosi orale, lesioni cutanee simil eritema nodoso, ulcere genitali e recidiva dei sintomi neurologici. È stato pertanto effettuato uno switch della terapia con anti-TNF- α ad adalimumab alla dose di 40 mg sottocute ogni 14 giorni con risoluzione delle manifestazioni mucocutanee dopo la prima somministrazione. Dopo 2 mesi di terapia con adalimumab, è stato riscontrato un miglioramento inatteso dei sintomi neurologici con la risoluzione del tremore intenzionale, una regressione significativa della emiparesi sinistra e della postura distonica della mano sinistra, trattata fino a quel momento con infiltrazioni locali di tossina botulinica

e terapia sistemica con Pramipexolo (0,7 mg die) ed amantadina cl. (200 mg die). Viene effettuata una RM encefalo che ha mostrato una completa regressione delle lesioni attive.

CONCLUSIONI

L'interessamento parenchimale del SNC è la forma più frequente di NBD. Generalmente compare dopo 5-7 anni dall'esordio di malattia ed è più comune negli uomini. Le lesioni a carico del SNC sono evidenziabili con la RMN. Esistono criteri diagnostici e raccomandazioni terapeutiche. Il trattamento deve essere tempestivamente iniziato possibilmente con alte dosi di steroidi. In presenza di fattori prognostici negativi e/o di gravi manifestazioni cliniche l'impiego di anticorpi monoclonali anti-TNFalfa può essere considerato come prima opzione terapeutica. In casi di malattia refrattaria o recidivante, oltre a farmaci anti-TNFalfa, l'impiego di altre opzioni terapeutiche può trovare indicazione.

ARTROSI E MICROCRISTALLI

Moderatori: R. Meliconi (Bologna), R. Ramonda (Padova)

- Linee guida per la diagnosi e la terapia dell'artrosi
Relatore: M. Manara (Milano)
- Ruolo dell'ultrasonografia nella diagnosi delle artropatie microcristalline
Relatore: A. Iagnocco (Torino)
- È l'artrosi una malattia dell'osso?
Relatore: B. Frediani (Siena)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

LINEE GUIDA PER LA DIAGNOSI E LA TERAPIA DELL'ARTROSI

M. MANARA¹, A. ARIANI², R. CAPORALI^{1,3}

¹Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²DH di Reumatologia, U.S. Medicina Interna e Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

L'artrosi rappresenta una delle principali cause di dolore muscolo-scheletrico nella popolazione generale, con una prevalenza relativa che aumenta progressivamente con l'età, fino a rappresentare la principale causa di dolore articolare nella popolazione anziana (1). L'impatto di questa patologia è significativo anche in termini di potenziale disabilità e delle ricadute economiche per il sistema sanitario.

La gestione del paziente affetto da artrosi è spesso multidisciplinare, coinvolgendo diversi specialisti in un approccio integrato di trattamento farmacologico e non farmacologico. Questo si riflette nelle molteplici linee guida per il trattamento dell'artrosi prodotte negli ultimi anni da diverse società scientifiche, sia in ambito reumatologico che ortopedico o fisiatrico.

Tra le linee guida pubblicate più recentemente, riguardanti la gestione del paziente affetto da artrosi, vi sono quelle prodotte dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR), di particolare interesse non solo perché rappresentano le linee guida nazionali più aggiornate, ma anche per la metodologia utilizzata per la loro realizzazione (2). Il metodo ADAPTE, utilizzato per la realizzazione delle linee guida SIR, permette infatti di raccogliere le evidenze già disponibili e di sintetizzare, adattandole al contesto italiano, le raccomandazioni formulate da altre società scientifiche (3). Per la realizzazione delle linee guida italiane, sono state utilizzate come fonti le linee guida sulla diagnosi e il trattamento dell'artrosi di anca, ginocchio e mano, pubblicate nei precedenti dieci anni dalle principali società scientifiche internazionali, sia nel contesto delle società reumatologiche appartenenti all'ILAR, sia da gruppi di ricerca focalizzati sul trattamento dell'artrosi. La formulazione delle singole raccomandazioni italiane è stata guidata da specifici quesiti clinici, identificati dal gruppo di lavoro in quanto corrispondenti ai principali *step* nella gestione del paziente affetto da artrosi,

dalla diagnosi al trattamento (farmacologico e non farmacologico) fino al *follow-up*; il trattamento chirurgico invece non è stato oggetto di raccomandazioni.

La prima parte delle linee guida italiane è focalizzata sulla diagnosi del paziente affetto da artrosi e analizza sia le manifestazioni cliniche principali della patologia, sia il ruolo dell'imaging, degli esami di laboratorio e dell'analisi del liquido sinoviale in fase di inquadramento diagnostico.

L'approccio terapeutico al paziente è invece preceduto da alcuni *overarching principles*, che evidenziano la necessità di modalità integrate di tipo farmacologico e non farmacologico, individualizzate sulle caratteristiche del singolo paziente (età, comorbidità, caratteristiche della malattia, ma anche desideri e aspettative del soggetto).

Agli *overarching principles* seguono specifiche raccomandazioni riguardo al trattamento farmacologico del dolore, basato sull'utilizzo di paracetamolo, FANS - orali e topici - e analgesici, differenziato in base all'intensità del dolore, all'età e alle comorbidità, soprattutto di tipo gastrointestinale e cardiovascolare. Sono state prodotte inoltre specifiche raccomandazioni riguardanti il trattamento intra-articolare e l'utilizzo di SYSADOA.

Riguardo al trattamento non farmacologico del paziente affetto da artrosi, le linee guida italiane ribadiscono l'importanza dell'educazione a corretti stili di vita, al controllo del peso e all'esercizio fisico; viene inoltre affrontato il ruolo delle ortesi e di diversi trattamenti non farmacologici (TENS, agopuntura, balneoterapia, terapia manuale e *taping*).

Infine, viene raccomandata l'indicazione alla chirurgia ortopedica nei pazienti con evidenza radiografica di artrosi, in presenza di disabilità, ridotta qualità della vita e dolore refrattario al trattamento non chirurgico.

Una sintesi delle raccomandazioni riguardanti il trattamento è presentata nella Tabella I.

Tabella 1 - Trattamento dell'artrosi di ginocchio, anca e mano, secondo le raccomandazioni della Società Italiana di Reumatologia del 2019 (2).

Livello 0 (tutti i pazienti)	Esercizio terapeutico Educazione del paziente Promuovere corretti stili di vita	Eventuale utilizzo di ausili e ortesi	Valutare il ricorso a - Terapia termale - TENS - Taping (OA ginocchio)
Livello 1 (dolore lieve/ medio ed anziani)	Paracetamolo (fino a 1 g x 3/die)	In soggetti anziani e/o con comorbidità: Topici a base di FANS o capsaicina In pazienti con OA sintomatica del ginocchio: Glucosamina e condroitin solfato	
Livello 2 (dolore medio/ marcato)	Nella fase acuta: breve ciclo con - FANS dose minima (dolore medio) - FANS dose massima (dolore marcato) Alto rischio GI: FANS + PPI o COXIB Alto rischio CV: naprossene	Nella fase cronica o se FANS non tollerati: - duloxetina (dolore medio) - oppioidi deboli (dolore marcato)	
Livello 3 (dolore refrattario)	Terapia orale/transdermica con oppioidi forti	Valutazione chirurgica se: - evoluzione radiografica - ridotta qualità della vita - disabilità e/o scarso controllo del dolore	
Poche sedi	Infiltrazioni loco-regionali con acido ialuronico o steroide		

Poiché la revisione sistematica alla base delle linee guida italiane è aggiornata al 2017, la nostra trattazione include un accenno alle principali linee guida sulla gestione dell'artrosi pubblicate negli anni successivi. Tra queste vi sono le linee guida dell'EULAR per il trattamento dell'artrosi della mano, le linee guida ACR per la gestione dell'artrosi di mano, anca e ginocchio, le linee guida OARSI per la gestione dell'artrosi di ginocchio, anca e poliarticolare e le raccomandazioni ESCEO per la gestione della gonartrosi (4-7).

Le linee guida per il trattamento dell'artrosi della mano, prodotte dall'EULAR nel 2018, presentano alcune differenze rispetto alle indicazioni contenute nelle linee guida SIR. Vi è innanzitutto un'importante differenza riguardo alla terapia analgesica di prima linea: se le linee guida SIR indicano il paracetamolo come farmaco di prima scelta, le EULAR suggeriscono che il suo utilizzo debba essere limitato a pazienti selezionati, in caso di inefficacia o controindicazioni all'utilizzo di FANS, sulla base dei dati emersi da recenti meta-analisi che ne hanno dimostrato una limitata efficacia, a fronte di un incrementato rischio di eventi avversi (4). Le linee guida EULAR inoltre raccomandano l'utilizzo di condroitin solfato (livello di evidenza 1b, forza della raccomandazione A), mentre si esprimono contro l'utilizzo di DMARDs convenzionali sintetici o biologici nei pazienti con artrosi della mano. Infine, la task force dell'EULAR ha prodotto raccomandazioni specifiche sul tratta-

mento chirurgico di questa condizione patologica. Le linee guida ACR, OARSI ed ESCEO, pubblicate nel 2019 e nel 2020, hanno in comune l'utilizzo di una specifica metodologia per la realizzazione delle raccomandazioni: il metodo GRADE (8). Esso è un sistema esplicito e pragmatico di valutazione della qualità dell'evidenza, che permette una classificazione delle evidenze disponibili per ogni *outcome* identificato in quattro livelli (da molto bassa a elevata), sulla base non solamente del disegno dello studio, ma anche dell'attendibilità della stima dell'effetto, tenendo in considerazione diversi fattori come inconsistenza, imprecisione, presenza di *bias* o di evidenze indirette. Le raccomandazioni conseguentemente formulate possono essere "forti" o "deboli", in favore o contro l'intervento oggetto dell'analisi.

Sebbene queste linee guida utilizzino la stessa metodologia e siano basate su una revisione della letteratura aggiornata a date simili, le raccomandazioni prodotte presentano importanti differenze. Ad esempio, confrontando le raccomandazioni per il trattamento non chirurgico dell'artrosi di ginocchio pubblicate dall'ESCEO e dall'OARSI nel 2019, emergono alcune sostanziali divergenze (9). Queste riguardano innanzitutto la prescrizione dei SYSADOA: se nelle raccomandazioni ESCEO glucosamina e condroitin solfato (limitatamente alle formulazioni farmaceutiche) vengono indicati come terapia di fondo nel paziente sintomatico, le linee guida OARSI si esprimono contro l'utilizzo

dei SYSADOA in qualsiasi forma. Altre divergenze si possono osservare tra le raccomandazioni prodotte dai due gruppi riguardo alla prescrizione di paracetamolo, FANS topici e oppioidi. Se queste differenze in parte possono essere ricondotte a diversi approcci metodologici (ad esempio l'inclusione o meno di studi sponsorizzati nella revisione sistematica), quello che emerge dal confronto è che esiste ancora un significativo grado di incertezza riguardo all'evidenza a sostegno dei trattamenti farmacologici ad oggi utilizzati. Questa incertezza si traduce anche in una ridotta aderenza alle linee guida nella pratica clinica, soprattutto nei pazienti con artrosi in fase avanzata, e in un consumo di risorse non trascurabile anche per trattamenti non adeguatamente supportati da evidenza (10).

In conclusione, quello che emerge dalle raccomandazioni pubblicate negli anni più recenti è che la gestione ottimale dell'artrosi debba basarsi su un approccio multimodale, farmacologico e non farmacologico, nel contesto di una decisione condivisa tra medico e paziente, che consideri anche i fattori associati (come le comorbidità) per garantire efficacia e sicurezza del trattamento. Rimane un elevato grado di incertezza riguardo all'evidenza a sostegno di diverse terapie farmacologiche ad oggi utilizzate, che supporta la necessità di ulteriori studi clinici in questo ambito.

BIBLIOGRAFIA

1. Safiri S, Kolahi AA, Cross M, et al. Prevalence, deaths and disability adjusted life years (DALYs) due to musculoskeletal disorders for 195 countries and territories 1990-2017. *Arthritis Rheumatol.* 2020 Nov 4. Online ahead of print.
2. Ariani A, Manara M, Fioravanti A, et al. The Italian Society for Rheumatology clinical practice guidelines for the diagnosis and management of knee, hip and hand osteoarthritis. *Reumatismo.* 2019; 71(S1): 5-21.
3. Manara M, Ughi N, Ariani A, et al. Providing updated guidelines for the management of rheumatic diseases in Italy with the ADAPTE methodology: a project by the Italian Society for Rheumatology. *Reumatismo.* 2019; 71(S1): 1-4.
4. Kloppenburg M, Kroon FP, Blanco FJ, et al. 2018 update of the EULAR recommendations for the management of hand osteoarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 16-24.
5. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, et al. 2019 American College of Rheumatology/Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 220-33.
6. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* 2019; 27: 1578-89.
7. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* 2019; 49: 337-50.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ.* 2008; 336: 924-6.
9. Arden NK, Perry TA, Bannuru RR, et al. Non-surgical management of knee osteoarthritis: comparison of ESCEO and OARSI 2019 guidelines. *Nat Rev Rheumatol.* 2021; 17: 59-66.
10. Meiyappan KP, Cote MP, Bozic KJ, Halawi MJ. Adherence to the American Academy of Orthopaedic Surgeons Clinical Practice Guidelines for Nonoperative Management of Knee Osteoarthritis. *J Arthroplasty.* 2020; 35: 347-52.

RUOLO DELL'ULTRASONOGRAFIA NELLA DIAGNOSI DELLE ARTROPATIE MICROCRISTALLINE

A. IAGNOCCO

Centro Universitario Reumatologia, Università degli Studi di Torino

Nelle artropatie microcristalline la diagnosi di patologia può essere difficile a causa della variabilità delle manifestazioni cliniche. La deposizione di cristalli può inoltre avere una incostante localizzazione a livello intra- o extra-articolare, rendendo spesso complessa la loro identificazione. Il gold standard diagnostico per le patologie microcristalline più comuni (gota e malattia da deposito di pirofosfato di calcio diidrato - CPPD) è il riscontro dei cristalli all'esame del liquido sinoviale. La non costante disponibilità di liquido sinoviale e la possibile difficoltà ad effettuarne l'esame, tuttavia, rendono talvolta complessa la diagnosi sulla base di tale criterio. Tecniche di imaging come l'ecografia muscoloscheletrica, consentendo l'identificazione dei differenti cristalli nelle diverse sedi anatomiche, possono fornire un rilevante supporto alla diagnosi (1, 2). All'ecografia, infatti, i microcristalli hanno aspetto, morfologia e localizzazione differenti nelle diverse patologie e l'assessment ecografico può quindi fornire utili indicazioni diagnostiche anche in ambito differenziale (1-4).

Nella pratica clinica, l'ecografia è utilizzata con frequenza crescente nella valutazione delle diverse fasi patologiche della gotta. Essa ha dimostrato un'elevata specificità ma una sensibilità variabile nei diversi studi (1, 3). I cristalli di urato all'ecografia appaiono come formazioni iperecogene con localizzazione variabile e con aspetto e caratteristiche peculiari: a livello della cartilagine ialina la loro deposizione da una tipica immagine lineare a "doppio contorno"; nelle articolazioni o nelle strutture extra-articolari i depositi possono invece essere chiaramente identificati sotto forma di singoli spot, di aggregati o di tofi (4, 5). Occasionalmente, è possibile anche il rilievo di erosioni della corticale ossea (4). I criteri classificativi ACR/EULAR 2015 per la gotta includono il riscontro ecografico del doppio contorno tra i criteri di imaging, sottolineando quindi il ruolo rilevante dell'ecografia nella classificazione di tale patologia (6). Il doppio contorno (definito come una banda ipere-

recogena rilevata a livello del margine superficiale della cartilagine ialina articolare, visualizzata indipendentemente dall'angolo di insonazione, che può essere irregolare o regolare, continua o intermittente e che può essere distinta dal segno di interfaccia della cartilagine) è stato valutato per la riproducibilità intra- ed inter-osservatore con variabili risultati in diversi studi. Nella maggior parte dei casi essa appariva buona prevalentemente nelle valutazioni di immagini statiche (4, 7-10). In sostanza, l'ecografia ha un importante ruolo nella diagnosi della gotta, prevalentemente sulla base del riscontro del segno del doppio contorno il quale è considerato il rilievo ecografico più accurato ai fini diagnostici. Tuttavia, alcuni aspetti legati alla incostante riproducibilità e specificità di tale segno nei diversi studi rimangono ancora non completamente risolti (11).

Il ruolo dell'ecografia nell'identificazione dei cristalli di pirofosfato di calcio diidrato e nella diagnosi di CPPD è stato descritto in numerosi studi e confermato dalle Raccomandazioni EULAR del 2011, nella loro parte relativa alla terminologia e alla diagnosi di tale patologia (2, 12, 13-17). L'accuratezza diagnostica dell'ecografia muscoloscheletrica si è dimostrata buona in molteplici studi e, dopo un processo di standardizzazione della metodica, sia in termini di tecnica di scansione nelle diverse sedi di deposito che di definizione ecografica delle lesioni di base, anche i dati relativi a sensibilità, specificità e riproducibilità intra- ed inter-osservatore hanno dimostrato l'elevato valore della tecnica ad ultrasuoni nella CPPD (13-17). Ad oggi, l'ecografia sembra essere la metodica di imaging più validata per la diagnosi di patologia e si è dimostrata affidabile ed in grado di discriminare la deposizione dei cristalli nelle diverse sedi articolari (11).

In conclusione, l'ecografia è una metodica riproducibile ed accurata per la diagnosi di gotta. Nella CPPD, gli ultrasuoni, ad oggi, rappresentano l'esame di imaging di scelta per la diagnosi di pato-

logia. In generale nelle artropatie microcristalline, l'ecografia offre inoltre una valutazione multidirezionale sicura e ripetibile e rappresenta la tecnica di imaging più appropriata in ambito diagnostico (11).

BIBLIOGRAFIA

- Zhang Q, Gao F, Sun W, Ma J, Cheng L, Li Z. The diagnostic performance of musculoskeletal ultrasound in gout: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018; 13: e0199672.
- Filippou G, Adinolfi A, Iagnocco A, et al. Ultrasound in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate deposition disease. A systematic literature review and a meta-analysis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2016; 24: 973-81.
- Stewart S, Maxwell H, Dalbeth N. Prevalence and discrimination of OMERACT-defined elementary ultrasound lesions of gout in people with asymptomatic hyperuricaemia: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019; 49: 62-73.
- Gutierrez M, Schmidt WA, Thiele RG, et al. International Consensus for ultrasound lesions in gout: results of Delphi process and web-reliability exercise. *Rheumatology*. 2015; 54: 1797-805.
- Grassi W, Meenagh G, Pascual E, Filippucci E. "Crystal Clear"- Sonographic Assessment of Gout and Calcium Pyrophosphate Deposition Disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2006; 36: 197-202.
- Neogi T, Jansen TLTA, Dalbeth N, et al. 2015 Gout classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis*. 2015; 74: 1789-98.
- Terslev L, Gutierrez M, Christensen R, et al. Assessing Elementary Lesions in Gout by Ultrasound: Results of an OMERACT Patient-based Agreement and Reliability Exercise. *J Rheumatol*. 2015; 42: 2149-54.
- Adinolfi A, Picerno V, Di Sabatino V, et al. Inquiry Is Fatal to Certainty-Is the Ultrasonography Double Contour Sign Specific for Uric Acid-Induced Arthritis? *Arthritis Rheum*. 2013; 65: 1952.
- Löffler C, Sattler H, Peters L, Löffler U, Uppenkamp M, Bergner R. Distinguishing Gouty Arthritis from Calcium Pyrophosphate Disease and Other Arthritides. *J Rheumatol*. 2015; 42: 513-20.
- Ogdie A, Taylor WJ, Neogi T, et al. Performance of Ultrasound in the Diagnosis of Gout in a Multicenter Study: Comparison With Monosodium Urate Monohydrate Crystal Analysis as the Gold Standard: performance of ultrasound in the diagnosis of gout. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 429-38.
- Filippou G, Pascart T, Iagnocco A. Utility of ultrasound and dual energy CT in crystal disease diagnosis and management. *Curr Rheumatol Rep*. 2020; 22: 15-22.
- Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. European League Against Rheumatism recommendations for calcium pyrophosphate deposition. Part I: terminology and diagnosis. *Ann Rheum Dis*. 2011; 70: 563-70.
- Coari G, Iagnocco A, Zoppini A. Chondrocalcinosis: sonographic study of the knee. *Clin Rheumatol*. 1995; 14: 511-4.
- Filippou G, Adinolfi A, Cimmino MA, et al. Diagnostic accuracy of ultrasound, conventional radiography and synovial fluid analysis in the diagnosis of calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2016; 34: 254-60.
- Filippou G, Scirè CA, Damjanov N, et al. Definition and Reliability Assessment of Elementary Ultrasonographic Findings in Calcium Pyrophosphate Deposition Disease: A Study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force. *J Rheumatol*. 2017; 44: 1744-9.
- Filippou G, Scirè CA, Adinolfi A, et al. Identification of calcium pyrophosphate deposition disease (CPPD) by ultrasound: reliability of the OMERACT definitions in an extended set of joints - an international multiobserver study by the OMERACT Calcium Pyrophosphate Deposition Disease Ultrasound Subtask Force. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1194-9.
- Lee K-A, Lee S-H, Kim H-R. Diagnostic value of ultrasound in calcium pyrophosphate deposition disease of the knee joint. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019; 27: 781-7.

È L'ARTROSI UNA MALATTIA DELL'OSSO?

B. FREDIANI

Siena

Non pervenuto.

CASI DIFFICILI

Moderatori: R. Foti (Catania), S. Guiducci (Firenze)

- Lesioni cerebrali in una paziente affetta da lupus eritematoso sistemico:
quali ipotesi diagnostiche?
Relatore: E. Bartoloni Bocci (Perugia)
- Rhupus: una sfida terapeutica
Relatore: F.R. Spinelli (Roma)
- L'artrite reumatoide sieronegativa: una diagnosi di esclusione
Relatore: S. Bugatti (Pavia)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

LESIONI CEREBRALI IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: QUALI IPOTESI DIAGNOSTICHE?

E. BARTOLONI BOCCI, A. ALUNNO, C. PERRICONE, G. CAFARO, E. MARCUCCI, A.F. BONIFACIO, I. RICCUCCI, R. BURSI, S. CALVACCHI, R. GERLI

Struttura di Reumatologia. Dipartimento di Medicina. Università di Perugia

Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica caratterizzata, talvolta fin dall'esordio, da manifestazioni cliniche proteiformi e da decorso altamente variabile in base al distretto o al tipo di organo interessato (1). Stante la complessità della patologia, sottesa da meccanismi patogenetici ancora in gran parte sconosciuti, l'espressività clinica della stessa è altamente variabile con quadri a decorso più benigno, caratterizzati da interessamento cutaneo o articolare, fino a forme legate a decorso progressivo e, talvolta, a prognosi infausta (1).

Tra gli interessamenti d'organo che condizionano in maniera più rilevante la morbilità, il decorso prognostico e la mortalità della patologia, il coinvolgimento del sistema nervoso (SN), in particolare del SN centrale, rappresenta sicuramente quello ad impatto più significativo per il paziente (2). La reale prevalenza dell'interessamento del SN centrale in pazienti con LES non è nota ed in letteratura è riportato un range piuttosto ampio che oscilla tra il 12% ed il 90% (3). Tale ampia variabilità è sicuramente da correlare, in primo luogo, alla intrinseca difficoltà diagnostica di tale interessamento ed alla difficoltà, nella maggior parte dei casi, nella attribuzione di alcuni sintomi, come la cefalea, a manifestazioni sicuramente legate all'interessamento neurologico nel corso della malattia. Peraltro, differenze metodologiche degli studi, difformità nei criteri di inclusioni e nella definizione diagnostica di interessamento neurologico e, soprattutto, l'ampia divergenza nella disponibilità di test diagnostici sierologici e, soprattutto, di metodiche di imaging uniformi e riproducibili rappresentano ulteriori bias che rendono difficilmente comparabili i risultati di prevalenza riportati nei numerosi studi (3). Le manifestazioni cliniche legate all'interessamento del SN centrale in corso di LES variano infatti da minime alterazioni della funzione cognitiva, che sono state riscontrate fino

al 50% dei casi, a stati confusionali acuti, di cui si pone spesso in diagnostica differenziale la psicosi da corticosteroidi, stati di psicosi, manifestazioni epilettiche fino allo stroke. Gli eventi tromboembolici hanno infatti una prevalenza media riportata pari al 20% e sono riconducibili ad eventi ischemici legati o a fenomeni tromboembolici o ad uno stato di ipercoagulabilità secondario spesso alla positività degli anticorpi anti-fosfolipidi (3-5). Infine, alcune manifestazioni cliniche, sia focali che generalizzate, possono, seppur raramente, essere secondarie ad una patogenesi infiammatoria, vasculitica o immuno-mediata che sottende la malattia cerebrovascolare (3-5).

A partire dalla classificazione delle manifestazioni neuropsichiatriche in corso di LES redatte nel 1999 dall'American College of Rheumatology, classificazione avente lo scopo di fornire una metodologia ed una nomenclatura uniforme anche allo scopo di includere corti omogenee di pazienti negli studi clinici, sono state proposte negli anni successive altre categorizzazioni allo scopo di eliminare alcune manifestazioni, come la cefalea o il disturbo d'ansia, che possono spesso essere erroneamente incluse come manifestazioni legate direttamente alla malattia (6, 7). Recentemente, il Gruppo di Studio del LES Neuropsichiatrico della Società Italiana di Reumatologia ha sviluppato un modello di attribuzione, avente lo scopo di misurare l'associazione tra la manifestazione neurologica e la malattia e basato su un algoritmo costruito su 4 items e valutato con un range numerico tra 0 e 10 (8):

1. Relazione temporale tra manifestazione neurologica in rapporto alla diagnosi di LES.
2. Presenza di manifestazioni minori o comuni di interessamento neuropsichiatrico in base alla classificazione revisionata da Ainiola (7).
3. Valutazione di fattori concomitanti (eziologia alternativa o fattori contribuenti non legati alla malattia).

4. Inclusione di fattori favorenti (variabili cliniche o non-cliniche che supportano l'attribuzione di quella manifestazione al LES).

Uno score totale ≥ 7 consente di identificare la massima proporzione di casi correttamente classificabili come interessamento neuropsichiatrico in corso di LES, con un valore predittivo positivo riportato pari al 83%, un valore predittivo negativo del 74%, una sensibilità del 71% ed una specificità dell'84% (8).

In considerazione di quanto sopra riportato e della mancanza di un test diagnostico specifico o di manifestazioni cliniche patognomiche che consentano di stabilire con certezza una diagnosi di LES neuropsichiatrico, diventa fondamentale, dal punto di vista dell'approccio al paziente, escludere tutte le altre potenziali patologie o condizioni che possano determinare la comparsa di sintomi neurologici in un paziente con LES (9). In tale contesto, la presenza di sintomi correlati ad interessamento cerebrale o l'evidenza, all'imaging, di lesioni parenchimali cerebrali in un paziente con LES impone l'esecuzione di accertamenti volti ad escludere numerose condizioni, tra cui è importante considerare:

Processi infettivi: le complicanze infettive a carico del parenchima cerebrale sono piuttosto rare, soprattutto se paragonate a quelle interessanti altri distretti, e sono riportate in meno del 5% dei pazienti (10). Tuttavia, tali complicanze sono gravate da alta morbilità e mortalità, soprattutto a causa di difficoltà diagnostiche e la scarsa specificità del quadro clinico, spesso caratterizzato da sintomi, quali febbre e vomito, che non consentono di differenziare tra una causa infettiva o manifestazioni legate ad interessamento primitivo del SN centrale. Alcuni studi hanno individuato alcuni fattori di aumentato rischio infettivo cerebrale in pazienti con LES, tra cui una elevata attività di malattia, la dose cumulativa ed *ongoing* di corticosteroidi e la terapia con farmaci immunosoppressori (10). In genere, pazienti con complicanza infettiva cerebrale presentano elevati livelli sierici di proteina C reattiva e di procalcitonina, due parametri in genere non elevati in corso di riattivazione di malattia e che potrebbero essere utilizzati nella pratica clinica per una diagnosi differenziale. Sicuramente, l'esame colturale e citologico su liquor, le emocolture e l'esecuzione di una risonanza magnetica nucleare (RMN) cerebrale con mezzo di contrasto (mdc) sono esami fondamentali in tutti i pazienti con LES e sospetta infezione del SN centrale. In

particolare, la RMN può essere di ausilio nel differenziare un processo infettivo cerebrale centrale da interessamento neuropsichiatrico in corso di malattia. L'evidenza di lesioni cerebrali nodulari singole o multiple con cavitazione centrale e *contrast enhancement*, omogeneamente iperintense in *diffusion-weighted* in genere inducono maggiormente a sospettare un processo infettivo (9).

Neoplasie maligne e benigne: numerosi studi hanno dimostrato che i pazienti affetti da LES presentano un rischio aumentato di neoplasie. In ambito neurologico, la cefalea, gli attacchi epilettici focali o generalizzati e l'insorgenza graduale di deficit neurologici focali rappresentano sintomi che possono essere indicativi di un processo espansivo a carico del parenchima cerebrale ma anche di interessamento cerebrale in corso di malattia (10). Il meningioma cerebrale è una delle forme più frequenti in tali pazienti. Anche in tale ambito, la RMN cerebrale rappresenta un esame di sicuro ausilio per la diagnosi evidenziano in genere lesioni isointense sia in T1WI che T2WI, con *contrast enhancement* e presenza di ispessimento ed *enhancement* della dura madre. La spettroscopia a protoni rappresenta una tecnica addizionale alla RMN che può supportare la diagnosi di meningioma. Più raro invece in tali pazienti è il linfoma primitivo del SN centrale, che rende conto dell'1% dei linfomi non-Hodgkin e di circa il 3% dei tumori primitivi del parenchima cerebrale (10, 11). La RMN evidenzia in genere masse cerebrali singole, solide, a livello della zona striato-capsulare e del corpo calloso, talvolta periventricolari a contatto con le meningi o i ventricoli, ipointense in T2 ed isointense in T2WI (10). Tali lesioni, singole o multiple, entrano in diagnosi differenziale con le metastasi cerebrali. In tale contesto, la RMN *diffusion-weighted* è utile per differenziare le metastasi con necrosi centrale dagli ascessi cerebrali. Infine, manifestazioni paraneoplastiche possono mimare sintomi legati ad interessamento neurologico in corso di LES. Tipico esempio è l'encefalite limbica paraneoplastica che, descritta in pazienti con LES anche in assenza di neoplasia primitiva, si caratterizza con attacchi epilettici, perdita della memoria a breve termine o sintomi psichiatrici. La RMN cerebrale può risultare normale nel 50% dei pazienti mentre, nella restante parte, può evidenziare *fluid attenuation inversion recovery* (FLAIR) con iperintensità del segnale a livello dell'ippocampo, della corteccia cerebrale o cerebellare, della regione frontale o insulare e,

più raramente, del midollo spinale. Tale quadro impone l'esclusione di una neoplasia sottostante in pazienti con LES.

Farmaci: numerosi farmaci utilizzati in pazienti con LES possono associarsi a comparsa di sintomi neurologici, imponendo quindi la necessità di una diagnosi differenziale (9). In tale contesto, la relazione temporale tra la comparsa del sintomo e l'introduzione della terapia ed il miglioramento del quadro neurologico con la sospensione dell'agente farmacologico rappresentano elementi utili ai fini della diagnosi differenziale. I corticosteroidi, ampiamente utilizzati spesso ad alte dosi in corso di LES per il trattamento delle differenti manifestazioni, rappresentano la classe farmacologica più frequentemente responsabile di sintomi neurologici che mimano un neurolupus, tra cui la psicosi acuta, la depressione, il delirio, attacchi di panico, disturbi dell'attenzione, disordini ossessivo-compulsivi, alterazioni del comportamento, disturbi della memoria e dell'attenzione (9, 12). Il sesso femminile, la malattia lupica stessa e le alte dosi di corticosteroidi sono stati individuati come fattori favorevoli. Effetti avversi neurologici sono stati anche segnalati in corso di trattamento con farmaci immunosoppressori comunemente utilizzati in tali pazienti. In tale contesto, si segnala la comparsa di cefalea, tremori, vertigini, acufeni, disturbi del movimento fino a quadri di psicosi, depressione ed epilessia in corso di terapia con idrossiclorochina (13). Sono inoltre riportati rari casi di comparsa di disordine ossessivo-compulsivo, attacchi di panico, stato confusionale fino a forme di meningite asettica dopo assunzione di azatioprina (9). In tali forme di meningite asettica a genesi iatrogena la RMN cerebrale può risultare normale o mostrare lieve *enhancement* meningeo o iperintensità in T2 della sostanza bianca sovratentoriale che scompare con la sospensione del farmaco (9).

Lesioni ischemiche: è noto che i pazienti affetti da LES presentano un rischio aumentato di aterosclerosi subclinica con un incremento di 2-3 volte, rispetto alla popolazione generale di pari età, di eventi ischemici cerebrali (*stroke*) che possono manifestarsi nel decorso della patologia. Le manifestazioni cerebrovascolari in pazienti con LES possono manifestarsi anche con attacchi ischemici transitori, ischemie croniche multifocali, emorragia subaracnoidea/intracranica o trombosi dei seni e multipli fattori, tra cui l'aterosclerosi, episodi tromboembolici in corso di endocardite di

Libman-Sacks, una aumentata prevalenza di ipertensione ed una vasculopatia cerebrale, possono concorrere nel determinare tale aumentato rischio di eventi ischemici cerebrali (9, 14-17).

Malattie infiammatorie (sclerosi multipla e neuromielite ottica): una sindrome demielinizzante è stata inclusa nella classificazione dell'ACR del 1999 sebbene sia considerata una rara manifestazione del lupus neuropsichiatrico, riportata in meno dell'1% dei pazienti (9). La diagnostica differenziale tra le due condizioni è spesso difficoltosa a causa di alcune caratteristiche comuni, tra cui la giovane età dei soggetti interessati, le manifestazioni neurologiche spesso sovrapponibili ed il decorso fluttuante (18, 19). Peraltro, l'esame del liquor può evidenziare la presenza di bande oligoclonali in entrambe le condizioni ed il *neuroimaging* spesso evidenzia la presenza di multiple lesioni della sostanza bianca iperintense in T2 in entrambi le condizioni patologiche, anche se più frequentemente localizzate in regione peri-ventricolare nella sclerosi multipla ed in area cortico-sottocorticale nel LES (9).

Alla luce di quanto sopra riportato, appare evidente che la RMN cerebrale, l'esame del liquor e l'esame bioptico (quando possibile) delle lesioni cerebrali rivestono un ruolo centrale nella diagnostica differenziale dell'interessamento del SN centrale in corso di LES, anche in considerazione della mancanza di test sierologici o di biomarcatori altamente specifici che consentano una diagnosi di certezza di neuro-LES o una valutazione della gravità di tale interessamento (20, 21). L'esame del liquor ha, quale scopo principale, l'esclusione di un processo infettivo mentre la RMN cerebrale rimane la metodica elettiva e più utilizzata in caso di sospetto neuro-LES con interessamento del SN centrale stante la capacità di distinguere infarti cerebrali e lesioni emorragiche con una sensibilità dell'80%-90% e di escludere altre condizioni come ascessi cerebrali, quadri di meningite ed aneurismi (22). I reperti più comuni alla RMN relativi all'interessamento neurologico in corso di LES consistono in lesioni iperintense in T2 multifocali della sostanza bianca localizzate a livello corticale fronto-parietale, mentre le lesioni a livello delle aree periventricolari sono più caratteristiche della sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi e della sclerosi multipla. È importante comunque considerare che la presenza alla RMN cerebrale di aree iperintense in T2 può essere anche secondaria ad altri fattori come la presenza di edema, di aree

di demielinizzazione o di necrosi (22, 23). In tale contesto, La RMN cerebrale è sicuramente un esame molto utile nella diagnostica differenziale delle lesioni cerebrali in pazienti affetti da LES, spesso immunodepressi a causa delle terapie in atto, oltre che una metodica importante per il monitoraggio dell'attività di malattia, della progressione e della risposta alla terapia, oltre che un esame potenzialmente utile nel follow-up di questi pazienti come recentemente dimostrato (24). Sicuramente, altre metodiche strumentali, come la SPECT, rivestono un ruolo importante nella diagnostica. La SPECT ha un'alta sensibilità, soprattutto nel differenziare le lesioni focali e diffuse ma ha una bassa specificità e trova un suo potenziale utilizzo nel monitoraggio dell'efficacia della terapia nei pazienti con vasculite cerebrale (23).

Si descrive il caso clinico di una paziente di sesso femminile di 62 anni di nazionalità camerunense affetta da LES con malattia caratterizzata all'esordio da interessamento renale (glomerulonefrite proliferativa diffusa classe IV) sottoposta a numerose terapie immunosoppressive (ciclofosfamide e successivamente micofenolato in associazione a rituximab) per persistente attività renale di malattia e con numerose comorbidità, tra cui sindrome mielodisplasica. In merito ad episodio sincopale con associato stato confusionale eseguiva RMN cerebrale con evidenza di lesioni cerebrali in sede fronto-polare destra, frontale parasagittale sinistra e temporo-occipitale sinistra con reazione edemigena perilesionale, "enhancement" a "bersaglio" dopo mdc e presenza di zone lesionali necrotiche. La paziente veniva sottoposta a numerosi accertamenti diagnostici tra cui si procedeva ad asportazione di una lesione frontale tramite craniotomia frontale bilaterale, procedura complicata da esiti sensitivi e stenici ai quattro arti e comparsa di stato di male epilettico.

Si discute la diagnosi differenziale delle lesioni cerebrali in paziente affetta da LES in terapia immunosoppressiva cronica e l'approccio diagnostico che ha condotto alla diagnosi eziologica nel caso presentato.

BIBLIOGRAFIA

1. Signorini V, Elefante E, Zucchi D, Trentin F, Bortoluzzi A, Tani C. One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*. 2020; 38: 592-601.
2. Jafri K, Patterson SL, Lanata C. Central nervous manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am*. 2017; 43: 531-45.
3. Schwartz N, Stock AD, Putterman C. Neuropsychiatric lupus: new mechanistic insights and future treatment directions. *Nat Rev Rheumatol*. 2019; 15: 137-52
4. Bendorius M, Po C, Muller S, Jeltsch-David H. From systemic inflammation to neuroinflammation: the case of NeuroLupus. *Int J Mol Sci*. 2018; 19: 3588.
5. Shaban A, Leira EC. Neurological complications in patients with systemic lupus erythematosus. *Cur Neurol Neurosci Rep*. 2019; 19: 97.
6. ACR ad hoc committee The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum*. 1999; 42: 599-608.
7. Ainiola H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsänoja R, Auvinen A. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: A population-based evaluation. *Arthritis Rheum*. 2001; 45: 419-23.
8. Bortoluzzi A, Scirè CA, Govoni M. Attribution of neuropsychiatric manifestations to Systemic Lupus Erythematosus. *Front Med*. 2018; 5: 68.
9. de Amorim JC, Torricelli AK, Frittoli RB, Lapa AT, Dertkigil SSJ, Reis F, Costallat L, França Junior MC, Appenzeller S. Mimickers of neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32: 623-39.
10. Fang H, Lan L, Qu Y, Zhang Q, Lv J. Differences between central nervous system infection and neuropsychiatric systemic lupus erythematosus in patients with systemic lupus erythematosus. *J Int Med Res*. 2018; 485: e91.
11. Lei S, Meilin D, Lili C, Chen L, Minxi L. Primary central nervous system lymphoma in a patient with systemic lupus erythematosus mimicking high-grade glioma A case report and review of literature. *Medicine*. 2018; 23: e11072.
12. Bhangle SD, Kramer N, Rosenstein ED. Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatol Int*. 2013; 923: e32.
13. Ponticelli C, Moroni G. Hydroxychloroquine in systemic lupus erythematosus (SLE). *Expert Opin Drug Saf*. 2017; 411: e9.
14. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C,

- Bae SC, et al. Cerebrovascular events in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Care Res.* 2018; 1478: e87.
15. Munguia-Realpozo P, Mendoza-Pinto C, Sierra Benito C, Escarcega RO, Garcia-Carrasco M, Mendez Martinez S, Etchegaray Morales I, Galvez Romero JL, Ruiz-Arguelles A, Cervera R. Systemic lupus erythematosus and hypertension. *Autoimmun Rev.* 2019; 18: 102371.
 16. Yazdany J, Pooley N, Langham J, Nicholson L, Langham S, Embleton N, Wang X, Desta B, Barut V, Hammond E. Systemic lupus erythematosus; stroke and myocardial infarction risk: a systematic review and meta-analysis. *RMD Open.* 2020; 6: e001247.
 17. Guraieb-Chahín P, Cantú-Brito C, Soto-Mota A, Guerrero-Torres L, Flores-Silva F, Chiquete E, Fragoso-Loyo H, González-Duarte A, Valdés-Ferrer SI. Stroke in systemic lupus erythematosus: epidemiology, mechanism, and long-term outcome. *Lupus.* 2020; 29: 437-45.
 18. Lapidés DA, McDonald MM. Inflammatory Manifestations of Systemic Diseases in the Central Nervous System. *Curr Treat Options Neurol.* 2020; 22: 26.
 19. Thabah MM, D S, Pranov R, Moulitej MMV, Ramesh A, Kadiravan T. Neuromyelitis optica spectrum disorder and systemic lupus erythematosus *Lupus.* 2019; 28: 1722-6.
 20. Moore E, Huang MW, Puttermana C. Advances in the diagnosis, pathogenesis and treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol.* 2020; 32: 152-158.
 21. Nikolopoulos D, Fanouriakis A, Boumpas DT. Update on the pathogenesis of central nervous system lupus. *Curr Opin Rheumatol.* 2019; 31: 669-77.
 22. Zardi EM, Giorgi C, Zardi DM. Diagnostic approach to neuropsychiatric lupus erythematosus: what should we do? *Postgrad Med,* 2018; 130: 536-47.
 23. Postal M, Tamires Lapa A, Reis F, Rittner L, Appenzeller S. Magnetic resonance imaging in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus: current state of the art and novel approaches. *Lupus,* 2017; 26: 517-21.
 24. Silvagni E, Bortoluzzi A, Borrelli M, Padovan M, Furini F, Govoni M. Conventional brain magnetic resonance imaging in the longitudinal evaluation of newly diagnosed systemic lupus erythematosus patients: a retrospective analysis from a single-centre cohort. *Lupus,* 2020; 29: 499-504.

RHUPUS: UNA SFIDA TERAPEUTICA

F.R. SPINELLI, S. MANCUSO, C. GARUFI, F. CONTI

Sapienza Università di Roma, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Reumatologia

JAK INIBITORI NEL RHUPUS

Il “Rhopus” è una condizione clinica rara, controversa, definita dalla coesistenza di Artrite Reumatoide (AR) e Lupus Eritematoso Sistemico (LES) (*Rheumatoid arthritis e systemic lupus erythematosus*). Le manifestazioni cliniche - poliartrite erosiva, simmetrica - e sierologiche - positività del Fattore Reumatoide (FR), anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP) - dell'AR si associano a quelle del LES (1). La gravità della malattia e le manifestazioni d'organo sono determinanti per la scelta del trattamento che comprende *disease-modifying anti-rheumatic drugs* (DMARDs) convenzionali sintetici (csDMARDs) e biologici (bDMARDs) approvati per la terapia dell'AR [anti-TNF, abatacept (ABA) and rituximab (RTX)] e del LES [belimumab (BLM)] (2-5).

Baricitinib (BARI) e tofacitinib (TOFA) sono i primi due inibitori delle Janus Kinasi (JAK), approvati per il trattamento dei pazienti con AR moderata-grave che non abbiano risposto adeguatamente alla terapia con csDMARDs. L'inibizione delle vie intracellulari a valle di diverse citochine pro-infiammatorie rendono i JAK inibitori una valida opzione terapeutica in diverse malattie infiammatorie, incluso il LES.

CASI CLINICI

Caso #1

Il primo caso descritto è quello di un uomo, caucasico, di 52 anni, con diagnosi di LES da ottobre 2010. All'esordio della malattia il paziente presentava proteinuria nefrosica (>5 g/24 h), positività per ANA, anti-dsDNA, anti-SSA e ipocomplementemia. La biopsia renale eseguita nel 2012, e ripetuta nel 2013, evidenziava una glomerulonefrite membranosa (V classe secondo la classificazione dell'*International Society of Nephrology and the Renal Pathology Society*) (6); il paziente veniva trattato con boli di metilpredisolone seguiti da prednisone ad alte dosi per via orale in associazione con idrossiclorochina (400 mg/die). Il pazi-

ente giungeva alla nostra attenzione per la prima volta ad ottobre 2010: per la persistenza di proteinuria nefrosica (3,7 g/24 h) con edemi peri-orbitali e pretibiali, veniva prescritta terapia con azatioprina (AZA) al dosaggio di 100 mg/die, sospesa dopo un breve periodo per tossicità gastrointestinale e sostituita con micofenolato mofetile (MMF) 2,5 g/die. Nel 2013, per la persistenza della sindrome nefrosica e dopo conferma biotipica della classe istologica, il MMF veniva sostituito con la ciclosporina (CyA) al dosaggio di 5 mg/kg/die. Nel 2014 il paziente sviluppava una poliartrite simmetrica e risultava positivo per FR e anti-CCP, pertanto veniva posta diagnosi di Rhopus per la concomitanza di manifestazioni cliniche e sierologia tipiche di AR e LES. Per il quadro articolare si introduceva in terapia dapprima methotrexate (MTX) (15 mg/die) e successivamente sulfasalazina (SSZ) (2 g/die) per la scarsa tollerabilità gastrica del primo. Nel 2015, per la persistenza della proteinuria nefrosica e dell'artrite il paziente veniva sottoposto a terapia con rituximab (RTX), sospeso durante la prima somministrazione per reazione infusioneale. Dopo un nuovo ciclo di MMF, risultato inefficace, nel 2016 veniva somministrata ciclofosfamide (Cy) secondo il protocollo Euro-lupus. Tuttavia, alla fine dei 6 mesi di induzione, la proteinuria era pari a 2 g nelle 24 ore e il DAS28_{PCR} era 4,84. Nel 2017 si tentava la terapia con ABA in associazione con tacrolimus (TAC) (0.1 mg/kg/die). Dopo un anno di terapia si registrava proteinuria residua di 750 mg/24 ore ed elevata attività della malattia articolare (DAS28_{PCR} = 7,4). Sospeso l'ABA, a settembre 2018 veniva prescritto BARI 4 mg/die in associazione con TAC e HCQ.

La Tabella I riassume l'andamento della malattia durante il trattamento con BARI. Oltre ad ottenere una riduzione del DAS28, fino al raggiungimento della bassa attività di malattia, si è osservata una diminuzione del valore della proteinuria delle 24 ore. Inoltre, dopo 6 mesi di terapia, è stato possibile dimezzare la dose quotidiana di glucocorticoidi (GC).

Tabella 1 - Parametri clinici e sierologici nel corso della terapia con JAK inibitori nei due pazienti affetti da Rhupus.

	Caso 1 - baricitinib			Caso 2 - tofacitinib		
	Basale	T3	T6	Basale	T3	T6
VAS dolore (0-10 cm)	6	5	5	8	5	5
PGA (0-10 cm)	6	5	5	7	5	3
EGA (0-10 cm)	5	4	2	8	1	1
DAS28 _{CRP}	7,4	6,2	3,61	6,78	3,38	2,45
VES (mm/ora)	55	67	68	5	6	10
PCR (mg/dl)	0,5	0,4	0,4	1,56	0,7	0,69
C3/C4 levels (mg/dl)	70/7	65/8	72/7	74/12	76/10	78/8
Anti-dsDNA	neg	neg	neg	neg	neg	neg
Proteinuria (mg/24 h)	750	380	230	420	350	270
Creatinina (mg/dl)	0.7	0.7	1	0.7	0.8	0.7
GCs (mg*/die)	10	7,5	5	10	7,5	5

T3 = 3 mesi di terapia; T6 = 6 mesi di terapia; VAS = *visual-analogue scale*; PGA = *Patient Global Assessment*; EGA = *Evaluator Global Assessment*; DAS28_{CRP} = *disease activity score 28*; PCR = proteina C reattiva; VES = velocità di eritrosedimentazione; anti-DNA = *anti-double strand DNA*; GCs = glucocorticoidi *(prednisone equivalent).

Caso #2

Il secondo caso è quello di una donna caucasica, a cui nel 2006, all'età di 50 anni, veniva diagnosticato un lupus eritematoso cutaneo per cui veniva trattata con HCQ e GC. Nel 2010, per il peggioramento delle manifestazioni cutanee, veniva prescritta AZA, sospesa dopo 2 mesi per evento avverso gastrointestinale. La paziente è giunta alla nostra attenzione ad aprile 2011: alla prima visita si riscontrava artrite simmetrica delle articolazioni metacarpo-falangee ed interfalangee prossimali, dei polsi e delle metatarso-falangee. Gli esami di laboratorio mostravano un rialzo di VES e PCR, positività per ANA e anti-SSA, ipocomplementemia e ipogammaglobulinemia. Veniva formulata diagnosi di LES e prescritta terapia con HCQ e MTX (fino a 20 mg/settimana) che la paziente assumeva per i 3 anni successivi. Nel 2014, per la resistenza delle manifestazioni articolari, la paziente veniva sottoposta a terapia infusione con BLM 10 mg/kg. Dopo 10 mesi di terapia la paziente presentava una recidiva dell'anemia emolitica e, per la prima volta, proteinuria (2,8 g/24 ore). La biopsia renale eseguita ad aprile 2015 permetteva di porre diagnosi di GN lupica di III classe (6). Alla terapia in atto (BLM e GC) veniva aggiunto il MMF (fino a 3 g/die), senza alcun miglioramento delle manifestazioni cutanee, renali e articolari: dopo 6 mesi di terapia la paziente aveva uno SLEDAI pari a 14. Inoltre, la ricerca degli anticorpi anti-CCP risultava positiva e a giugno 2016 veniva formulata diagnosi di Rhu-

pus e prescritta terapia con ABA in associazione con il MMF. Dopo 6 mesi di terapia, ABA veniva sostituito con RTX per inefficacia che consentiva la remissione renale completa con 3 cicli di terapia infusione. A giugno 2018, tuttavia, si registrava una recidiva delle manifestazioni cutanee ed articolari (DAS28_{PCR} = 5,9) per cui si reintroduceva MTX (15 mg/settimana). Dopo un iniziale beneficio, si registrava una progressiva perdita di efficacia che, ad aprile 2019, determinava la scelta di introdurre in terapia TOFA 5 mg x 2/die.

La tabella I riassume l'andamento della malattia nei primi 6 mesi di trattamento con TOFA. Anche in questo caso, l'introduzione del JAKi ha permesso di raggiungere l'obiettivo terapeutico - la remissione clinica - controllare il quadro renale e dimezzare la dose giornaliera di GC.

DISCUSSIONE

I due casi clinici testimoniano l'efficacia dei JAK inibitori nel trattamento di forme particolarmente refrattarie di Rhupus. Nei pazienti affetti da Rhupus, l'artrite erosiva è la manifestazione clinica predominante, con una prevalenza dell'88%; la nefrite lupica, invece, ha una prevalenza del 35% (7). Solo pochi studi si sono concentrati sul trattamento del Rhupus e le strategie terapeutiche si basano sulla descrizione di singoli casi o piccole casistiche. GC, HCQ e csDMARDs - in particolare il MTX, ma anche SSZ e AZA - sono comunemente

impiegati nel trattamento delle manifestazioni articolari mentre Cy, MMF e CyA sono impiegati per il trattamento delle manifestazioni d'organo (7).

I due pazienti descritti hanno in comune la concomitanza di artrite e nefrite lupica, manifestazioni resistenti a molteplici linee di terapia. In entrambi i casi sono state impiegati diversi farmaci bDMARDs approvati per il trattamento dell'AR. In entrambi i pazienti descritti, la scelta è ricaduta su ABA e RTX. Dopo il fallimento di due diversi bDMARDs, per controllare le manifestazioni articolari e renali si è deciso di optare per la terapia con tsDMARDs. I JAK inibitori inibiscono il segnale intracellulare delle citochine di tipo I e II, citochine coinvolte nella patogenesi dell'AR e del LES (8). Diverse citochine coinvolte nella patogenesi del LES - interferon (IFN) - α , IL-6, IL-12 e IL-23 - trasducono il proprio segnale attraverso la via JAK/STAT (9).

Attualmente sono disponibili i dati dello studio clinico di fase II, condotto su 314 pazienti con LES randomizzati a ricevere placebo, BARI 2 mg/die o 4 mg/die in combinazione con la terapia standard (10). Lo studio ha raggiunto l'endpoint primario: una percentuale significativamente maggiore di pazienti trattati con BARI 4 mg, ma non 2 mg, ha ottenuto una risoluzione dell'artrite o delle manifestazioni cutanee dopo 24 settimane di trattamento (10). Inoltre, l'inibizione di JAK1 e JAK2 ha determinato una riduzione significativa nell'espressione dell'RNA di una serie di geni associati alla via JAK/STAT, e ha ridotto i livelli sierici di due citochine chiave associate alla malattia, IL-12 e IL-6 (11). Ancora non sono disponibili i risultati degli studi di fase III su BARI (NCT03843125, NCT03616964, NCT03616912) e degli studi di fase I/II su TOFA (NCT0253568, NCT03159936, NCT03288324).

I pazienti con nefrite lupica sono stati esclusi dagli studi clinici randomizzati. Tuttavia, il ruolo dell'INF- α è cruciale nella patogenesi della nefrite e non si limita all'effetto sulle cellule immunocompetenti, esercitando un effetto patogeno diretto sulla differenziazione e la maturazione dei podociti (12). Inoltre, il modello di lupus murino MRL/lpr ha evidenziato una maggiore espressione di STAT1 e della sua forma fosforilata nel tessuto renale rispetto ai topi di controllo (13).

Al di fuori dei trials clinici, sono disponibili solo due studi sull'impiego "off label" di JAK inibitori in pazienti affetti da LES. Il primo è la descrizione di un caso clinico con manifestazioni

cutanee refrattarie alla terapia, trattato con successo con BARI 4 mg/dei; l'altro è la descrizione di 10 pazienti con manifestazioni cutanee ed artrite trattati con TOFA 5 mg x 2/die con rapido miglioramento delle manifestazioni articolari e cutanee (14, 15). Inoltre, i dati a breve termine dei due pazienti descritti sono stati oggetto di recente pubblicazione (16).

In tutti i casi descritti, l'impiego di JAKi ha determinato la riduzione della dose quotidiana di GC. Sia le raccomandazioni EULAR per la gestione dell'AR che quelle per la terapia del LES suggeriscono di limitare sia la dose che la durata della terapia con GC (17, 18).

Entrambi i nostri pazienti avevano una storia di uso cronico di GC, terapia che è stata ridotta alla dose minima mai assunta solo dopo l'introduzione del JAKi.

In conclusione, i due casi descritti testimoniano come BARI e TOFA possano rappresentare una valida opzione terapeutica in pazienti affetti da Rhupus. L'introduzione dei JAK inibitori ha permesso di controllare manifestazioni cliniche - articolari, cutanee e renali - particolarmente refrattarie alla terapia e, allo stesso tempo, risparmiare la dose di GC.

BIBLIOGRAFIA

1. Liu T, Li G, Mu R, Ye H, Li W, Li Z. Clinical and laboratory profiles of rhupus syndrome in a Chinese population: a single-centre study of 51 patients. *Lupus*. 2014; 23: 958-63.
2. Castillo Dayer PV, Lozano Rivas N, Martínez Ferrín JJ, Victoria Martínez AM, Sánchez-Pedreño Guillen P, Marras Fernández-Cid C. Belimumab treatment in rhupus: A case report with severe skin involvement. *Dermatol Ther*. 2019; 32: e13056.
3. Yang BB, Xiao H, Li XJ, Zheng M. Safety and efficacy of etanercept-methotrexate combination therapy in patients with rhupus: an observational study of non-glucocorticoid treatment for rheumatic diseases. *Discov Med*. 2018; 25: 20.
4. Ikeda K, Sanayama Y, Makita S, et al. Efficacy of abatacept for arthritis in patients with an overlap syndrome between rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Clin Dev Immunol*. 2013; 2013: 697525.
5. Andrade-Ortega L, Irazoque-Palazuelos F, Muñoz-López S, Rosales-Don Pablo VM. Ef-

- ficacy and tolerability of rituximab in patients with rhupus. *Reumatol Clin.* 2013; 9: 201-5.
6. Weening JJ, D'Agati VD, Schwartz MM, et al. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 241-50. Erratum in: *J Am Soc Nephrol.* 2004; 15: 835-6. PMID: 14747370.
 7. Antonini L, Le Mauff B, Marcelli C, Aouba A, de Boysson H. Rhupus: a systematic literature review. *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102612. Epub 2020 Jul 12. PMID: 32668290.
 8. Clark JD, Flanagan ME, Telliez JB. Discovery and development of Janus kinase (JAK) inhibitors for inflammatory diseases. *J Med Chem.* 2014; 57: 38.
 9. Schwartz DM, Kanno Y, Villarino A, Ward M, Gadina NM, O'Shea JJ. Jak inhibition as a therapeutic strategy for immune and inflammatory diseases. *Nat Rev Drug Discov.* 2017; 16: 843-62.
 10. Wallace DJ, Furie RA, Tanaka Y, et al. Baricitinib for systemic lupus erythematosus: a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial [published correction appears in *Lancet.* 2018; 392: 476]. *Lancet.* 2018; 392: 31.
 11. Dörner T, Tanaka Y, Petri MA, et al. Baricitinib-associated changes in global gene expression during a 24-week phase II clinical systemic lupus erythematosus trial implicates a mechanism of action through multiple immune-related pathways. *Lupus Sci Med.* 2020; 7: e000424. PMID: 33037080; PMCID: PMC7549481.
 12. Migliorini A, Angelotti ML, Mulay SR, et al. The antiviral cytokines IFN- α and IFN- β modulate parietal epithelial cells and promote podocyte loss: implications for IFN toxicity, viral glomerulonephritis, and glomerular regeneration. *Am J Pathol.* 2013; 183: 431-40.
 13. Dong J, Wang QX, Zhou CY, Ma XF, Zhang YC. Activation of the STAT1 signalling pathway in lupus nephritis in MRL/lpr mice. *Lupus.* 2007; 16: 101; 9.
 14. Fornaro M, Coladonato L, Venerito V, Cacciapaglia F, Lopalco G, Iannone F. Efficacy of baricitinib on refractory skin papulosquamous rash in a patient with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford).* 2020; 59: 1792. PMID: 31761943.
 15. You H, Zhang G, Wang Q, et al. Successful treatment of arthritis and rash with tofacitinib in systemic lupus erythematosus: the experience from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 1441-1443. PMID: 31005902.
 16. Garufi C, Mancuso S, Spinelli FR, et al. Janus kinases inhibitors for treating patients with rhupus. *Joint Bone Spine.* 2020: S1297-319X(20)30106-8. Epub ahead of print. PMID: 32534202.
 17. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2019; 78: 45.
 18. Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 685-699. Epub 2020 Jan 22. PMID: 31969328.

L'ARTRITE REUMATOIDE SIERONEGATIVA: UNA DIAGNOSI DI ESCLUSIONE

S. BUGATTI

Pavia

Non pervenuto.

SABATO 28 NOVEMBRE 2020

ARTRITE REUMATOIDE: DALLA PREVENZIONE ALLA TERAPIA PERSONALIZZATA

Moderatori: C. Montecucco (Pavia), R. Perricone (Roma)

- Introduzione
Relatori: C. Montecucco (Pavia), R. Perricone (Roma)
- La terapia dell'artrite reumatoide in fase pre-clinica
Relatore: M. Govoni (Ferrara)
- Terapia di precisione nell'artrite reumatoide
Relatore: S. Alivernini (Roma)
- La terapia personalizzata nell'artrite reumatoide
Relatore: E.G. Favalli (Milano)
- Discussione sui temi precedentemente trattati
Faculty

LA TERAPIA DELL'ARTRITE REUMATOIDE IN FASE PRE-CLINICA (SIR 2020)

M. GOVONI

U.O.C. Reumatologia - Dipartimento di Scienze Mediche - Università di Ferrara

Vi è ormai ampia evidenza che nella storia naturale dell'artrite reumatoide la comparsa della fenomenologia clinica - ovvero dell'artrite - sia preceduta da una sequenza di eventi che possono svilupparsi in un arco temporale variabile, anche di molti anni.

Nella letteratura scientifica la terminologia utilizzata per identificare queste "fasi pre-cliniche" della malattia è piuttosto eterogenea: pre-RA, pre-clinical RA, autoantibody-positive arthralgia, probable RA, very early RA, early undifferentiated arthritis progressing to RA.

Allo scopo di standardizzare la definizione delle diverse fasi che rappresentano la storia evolutiva della malattia, nel 2017 EULAR ha stilato un glossario terminologico che ha portato alla identificazione di 6 fasi, le prime cinque delle quali, si riferiscono a ciò che oggi può e deve essere definito come *pre-artrite reumatoide* (Tab. I).

Le prime tre (dalla A alla C) corrispondono ad una condizione completamente asintomatica, mentre le ultime due (D ed E) rappresentano una fase già sintomatica, sebbene aspecifica, che non configura ancora un'artrite reumatoide (F). È opportuno puntualizzare che lo scenario proposto da EULAR non implica che tutti gli individui progrediscano attraverso tutte le fasi né che queste fasi siano mutualmente esclusive. Inoltre il termine AR pre-clinica può essere applicato solo in modo retrospettivo a quei soggetti che hanno sviluppato AR, dal momento che molti individui "a rischio" nelle

fasi A e B non svilupperanno mai anomalie immunologiche, sintomi clinici o la malattia.

Le prime due fasi (asintomatiche) dell'AR pre-clinica (nelle quali non sono evidenti anomalie di laboratorio né sintomi o segni di artrite) identificano una "zona di rischio" nella quale giocano un ruolo rilevante fattori genetici ed ambientali. Va ribadito che in queste due fasi rientrano individui altrimenti sani.

Il contributo dei *fattori genetici* alla suscettibilità all'AR è stato stimato attorno al 30-60% e lo "shared epitope" contenuto negli alleli HLA-DRB1 è accreditato come il fattore più strettamente associato in grado di conferire un rischio di 3-5 volte maggiore di sviluppare AR ed il fattore più correlato alla positività degli ACPA (anticorpi anti peptide ciclico-citrullinato).

Per quanto riguarda gli ACPA vi è ormai ampio consenso sul fatto che le forme sieropositive e quelle sieronegative rappresentino due subset geneticamente distinti di AR nell'ambito dei quali altri geni esterni al sistema HLA esercitano la loro influenza. Esistono poi fattori epigenetici che possono apportare un ulteriore contributo alla suscettibilità all'AR.

Tra i *fattori ambientali* vi è evidenza che alcuni incrementino il rischio (il fumo di sigaretta è quello meglio studiato) mentre altri sembrano avere un effetto protettivo. Tra i primi un cenno particolare meritano i fenomeni di disbiosi del microbioma orale, intestinale e polmonare che sembrano rivestire un ruolo determinante nell'interazione tra flogosi del microambiente mucosale e sviluppo dell'autoimmunità.

La comparsa di alterazioni immunologiche (ed in particolare autoanticorpi come il FR e gli ACPA) caratterizzano la fase C che rappresenta di fatto la prima manifestazione patologica della malattia pur in assenza di segni o sintomi clinici. L'informazione che già molti anni prima della comparsa delle prime manifestazioni artritiche della malattia siano identificabili alterazioni immunologiche in

Tabella I - Nomenclatura EULAR delle fasi evolutive dell'artrite reumatoide.

Fattori di rischio genetici per AR ^(A)
Fattori di rischio ambientali per AR ^(B)
Autoimmunità sistemica associata ad AR ^(C)
Sintomi senza artrite clinicamente rilevabile ^(D)
Artrite non classificabile (indifferenziata) ^(E)
Artrite reumatoide ^(F)

oltre il 50% dei pazienti è nota ormai da diversi anni. Ma nelle fasi pre-sintomatiche si può osservare anche un progressivo aumento della PCR a testimonianza di un progressivo incremento del burden infiammatorio che fa da sfondo alla storia naturale della malattia.

Gli ACPA sono l'anomalia immunologica maggiormente studiata negli ultimi anni con un PPV (associati o meno al FR) di sviluppare AR pari all'80% e fino al 60% entro 2-5 anni. Un valore predittivo che risulta ulteriormente aumentato dalla presenza di altri elementi che conferiscono un alto profilo di rischio (ad es. fumo, obesità, shared epitope).

Nelle fasi pre-cliniche dell'AR anche altri biomarcatori immunologici sono stati attenzionati e tra questi meritano di essere ricordati gli ac. anti-proteine carbamilate presenti nel 16% di pazienti AR ACPA-negativi.

Oltre alla comparsa di autoanticorpi nelle fasi pre-cliniche vi è anche un'aumentata espressione di citochine e chemochine pro-infiammatorie il cui profilo complessivo appare diverso tra controlli, soggetti in fase pre-clinica e pazienti con AR. La citochina maggiormente elevata nelle fasi pre-cliniche è CCL2 (MCP-1).

Anche sul versante istopatologico alcuni studi hanno dimostrato - nelle fasi pre-cliniche - la presenza di alterazioni sia a livello sinoviale che extra-articolare (linfonodale).

Appare dunque evidente che il processo di disregolazione immunologica che caratterizza le prime fasi dell'AR si compie su più fronti non necessariamente nè esclusivamente a livello sinoviale. Il tassello mancante alla nostra conoscenza è che non sappiamo cosa esattamente determini il passaggio dalla fase pre-sintomatica a quella sintomatica e tra le diverse fasi. L'ipotesi di molteplici e ripetuti switch sembra ragionevole, ma non è noto se si tratti di singoli hits, di un effetto cumulativo o - come è più probabile - di una più complessa interazione (non necessariamente additiva) tra diversi fattori.

La fase D è caratterizzata da artralgie e/o rigidità mattutina, senza evidenza clinica di sinovite o artrite eventualmente con positività anticorpale e possibile evidenza di sinovite sub-clinica all'imaging (MRI, US).

Questa fase è importante perché virtualmente rappresenta la prima concreta opportunità di identificazione del paziente in fase precoce e per un intervento terapeutico preventivo.

Tabella II - Definizione EULAR di artralgia a rischio di sviluppare AR.

Dati anamnestici
Sintomi articolari di esordio recente (<1 anno)
Sintomi a livello delle articolazioni MCF
Rigidità mattutina ≥ 60 minuti
Sintomi più rilevanti nelle prime ore del mattino
Familiari di primo grado con AR
Segni obiettivi
Impossibilità a chiudere le dita delle mani a pugno
"Squeeze test" positivo a livello MCF

In questo contesto EULAR ha proposto una definizione di *CLINICALLY SUSPECTED ARTHRALGIA* per identificare quei soggetti a maggior rischio di sviluppare un'artrite reumatoide.

Questo subset di pazienti (artralgia senza artrite, non giustificate da altre cause) può essere identificato sulla base di cinque descrittori rilevabili anamnesticamente e 2 segni obiettivi con un migliore bilanciamento tra sensibilità e specificità in caso di soddisfacimento di 3 o 4 descrittori (Tab. II).

In questa categoria di soggetti - sebbene non sia contemplato dalla definizione EULAR - l'imaging (soprattutto US) potrebbe fornire un ulteriore utile contributo nella definizione del rischio evolutivo. La fase E corrisponde ad una ben nota entità clinica che definiamo *artrite indifferenziata* (UA) in quanto non soddisfa i criteri classificativi per AR. È in questa fase che il clinico probabilmente è maggiormente propenso ad assumere un atteggiamento pro-attivo su piano terapeutico.

In questo segmento di pazienti il challenge principale è la diagnosi differenziale e la capacità di stabilire con la maggiore precisione possibile quale sia la probabilità pre-test che un paziente con UA possa progredire verso un AR in modo da calibrare in modo appropriato l'intervento terapeutico. Tra i vari modelli predittivi proposti quello di Leiden ha dimostrato una buona, sebbene non ottimale performance.

Sulla base di quanto esposto e delle evidenze attualmente disponibili cosa possiamo o dovremmo fare per prevenire la progressione dalle fasi pre-cliniche alla AR conclamata?

Nei due decenni precedenti abbiamo familiarizzato con i concetti di "early arthritis" e "window of opportunity" applicando quest'ultimo alle fasi iniziali dell'AR, recependo l'importanza fondamentale della diagnosi e della terapia precoci. Oggi

siamo nelle condizioni di considerare la possibilità di estendere idealmente verso sinistra la window of opportunity risalendo a ritroso le fasi pre-cliniche della malattia.

Ora, sulla base delle conoscenze attualmente disponibili, fino a dove possiamo spingerci? Il setting è quello di una possibile prevenzione primaria, un ambito che tuttavia pone diversi problemi di non trascurabile rilevanza: come identificare con accuratezza i soggetti a rischio elevato nelle fasi pre-cliniche; come evitare un overtreatment; come trattare i soggetti che si presume siano a rischio di sviluppare AR.

Il problema è stato ancora una volta ben attenzionato da EULAR che nella *research agenda* allegata all'ultimo update delle raccomandazioni terapeutiche pone al primo posto il tema del possibile trattamento dei pazienti a rischio di sviluppare AR.

Risalendo dunque le diverse fasi che abbiamo sin qui analizzato consideriamo il setting *artrite indifferenziata* (fase E), quello nel quale abbiamo già qualche evidenza come riportato in una metanalisi dalla quale emerge come l'utilizzo di MTX abbia mostrato l'effetto più consistente nel ritardare lo sviluppo di AR ad un anno di distanza, un effetto maggiore del cortisone, di infliximab e di abatacept.

Lo studio che ha certificato il positivo effetto di MTX verso PBO è lo studio PROMPT che ad una analisi post hoc ha mostrato come tale effetto fosse più evidente nei pazienti ACPA+ e ancora più evidente nel subset di pazienti sottoposti al vaglio dell'algoritmo predittivo di Leiden e risultati a maggior rischio evolutivo, documentando come una accurata stratificazione del rischio evolutivo rappresenti la strategia più remunerativa.

Proseguendo a ritroso nel nostro viaggio ideale verso le fasi più precoci – ovvero la fase D, ove ritroviamo pazienti con artralgie ma senza segni obiettivi di artrite, sono stati pubblicati due trial clinici controllati, entrambi condotti in pazienti con artralgie e positività per gli ACPA e/o FR: nel primo 2 dosi di 100 mg desametasone somministrate al tempo 0 e dopo 6 settimane hanno determinato una riduzione del titolo di autoanticorpi senza tuttavia impattare sulla evoluzione in AR rispetto al PBO; nel secondo (lo studio PRAIRI) una singola dose di RTX +100 mg di metil-prednisolone ha permesso di ritardare di almeno 12 mesi - ma non di impedire - la progressione verso AR determinando quindi un effetto solo sospensivo di

tale evoluzione, supportando un possibile ruolo patogenetico delle cellule B nelle fasi pre-artritiche dell'AR ACPA+.

In questa fase altri farmaci sono in corso di valutazione ed i risultati degli studi APIPPRA, ARIAA e TREAT EARLIER che hanno testato rispettivamente abatacept e MTX + Metil-prednisolone sono attesi nei prossimi mesi.

Spingendoci ancora oltre, verso le fasi pre-sintomatiche, entriamo in una sorta di “terra di nessuno” ove ritroviamo soggetti sani con fattori di rischio genetici o esposti a fattori di rischio ambientali o solo con alterazioni immunologiche. In questo contesto le cose si fanno più incerte e le evidenze più scarse.

Qui (fasi C, B, A) abbiamo a disposizione solo studi su modelli murini (CIA o AIA) ed una recente metanalisi che ha documentato un effetto positivo del MTX (ancora più evidente - sebbene da un confronto indiretto - della inibizione del TNF o dell'IL-1) ma su un outcome diverso, ovvero sulla severità dell'artrite piuttosto che la sua prevenzione.

Nell'uomo - nella fase (C) caratterizzata da positività degli Autoanticorpi o con familiarità di 1° grado per AR - sono stati avviati due studi: nel primo, lo studio STAPRA, è stata utilizzata l'atorvastatina ma lo studio è stato sospeso per difficoltà di arruolamento; nel secondo, lo studio StopRA (ancora in corso) è stata impiegata l'idrossiclorochina ed i risultati non sono ancora disponibili.

Da un punto di vista pratico ciò che al momento sembra ragionevole fare in questi pazienti ancora asintomatici ma a rischio di sviluppare AR, è una generica prevenzione primaria agendo sui noti fattori di rischio modificabili come evitare o sospendere il fumo, modificare la dieta arricchendola di omega 3, antiossidanti e vitamina D, ottimizzare il peso corporeo, evitare l'eccesso di caffè e sale, migliorare l'igiene orale e prevenire le infezioni.

Più ci spingiamo verso fasi sempre più precoci, più aumenta l'insidia che noi temiamo maggiormente ovvero quella dell'overtreatment nei confronti del quale ben ci ha messo in guardia un noto editoriale di Landewè. Fino a quando non saranno disponibili risultati positivi provenienti dagli studi in corso non esistono attualmente sufficienti evidenze che supportino l'impiego di DMARDS in queste fasi. Una conclusione che è in linea con quanto affermano le attuali raccomandazioni internazionali.

Per concludere possiamo affermare che il trattamento più appropriato delle fasi pre-cliniche

dell'AR non è ancora stato definito. Si tratta di un ambito nel quale la ricerca è ancora in corso e che in futuro dovrà mettere a fuoco alcuni punti fondamentali come:

- lo sviluppo ed il miglioramento di modelli predittivi applicabili anche alle forme sieronegative;
- l'identificazione delle principali pathway fisiopatologiche delle fasi precoci della malattia per un più mirato intervento terapeutico;
- La messa a punto di strategie di referral ed intercettazione degli individui a maggior rischio evolutivo;
- Una migliore definizione del potenziale ruolo dell'imaging applicato alle fasi pre-cliniche;
- Il perfezionamento di una chiara nomenclatura per descrivere le fasi precoci (pensiamo alla collocazione di una interessante entità clinica come il reumatismo palindromico);
- L'engagement di tutti gli stakeholders su un tema sociale e sanitario di grande rilevanza come è quello della prevenzione.

BIBLIOGRAFIA

1. Paul BJ, Kandy HI, Krishnan V. Pre-rheumatoid arthritis and its prevention. *Eur J Rheumatol.* 2017; 4: 161-5.
2. Alexander Tracy A, Buckley CD, Raza K. Pre-symptomatic autoimmunity in rheumatoid arthritis: when does the disease start? *Semin Immunopathol.* 2017; 39: 423-35.
3. Arend, WP & Firestein GS. Pre-rheumatoid arthritis: predisposition and transition to clinical synovitis *Nat. Rev. Rheumatol.* 2012; 8: 573-86.
4. Deane KD, Holers VM. The Natural History of Rheumatoid Arthritis. *Clin Ther.* 2019; 41: 1256-69.
5. Gerlag DM, Raza K, van Baarsen LG, et al. EULAR recommendations for terminology and research in individuals at risk of rheumatoid arthritis: report from the Study Group for Risk Factors for Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2012; 71: 638-41.
6. van Steenbergen HV, Pereira da Silva JA, Huijzinga TWJ et al. Preventing progression from arthralgia to arthritis: targeting the right patients. *Nat Rev Rheumatol.* 2018; 14: 32-41.
7. de Hair MJH, van de Sande MGH, Ramwadhoebe TH et al. Features of the Synovium of Individuals at Risk of Developing Rheumatoid Arthritis Implications for Understanding Preclinical Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatology.* 2014; 66: 513-22.
8. van Baarsen LG, de Hair MJ, Ramwadhoebe TH, Zijlstra IJ, Maas M, Gerlag DM, Tak PP. The cellular composition of lymph nodes in the earliest phase of inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1420-4.
9. van Steenbergen HW, Aletaha D, Beart-van de Voorde LJJ et al. EULAR definition of arthralgia suspicious for progression to rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 491-6.
10. van Beers-Tas MH, Blanken AB, Nielen MMJ et al. The value of joint ultrasonography in predicting arthritis in seropositive patients with arthralgia: a prospective cohort study *Arthritis Res Ther.* 2018; 20: 279.
11. van der Helm-van Mil AHM, Detert J, Saskia le Cessie S et al. Validation of a Prediction Rule for Disease Outcome in Patients With Recent-Onset Undifferentiated Arthritis Moving Toward Individualized Treatment Decision-Making *Arthritis & Rheumatism.* 2008; 58: 2241-7
12. Lopez-Olivo MA, Kakpovbia-Eshareturi V, Des Bordes JK et al. Treating Early Undifferentiated Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Direct and Indirect Trial Evidence. *Arthritis Care & Research.* 2018; 70: 1355-65.
13. van Dongen H, van Aken J, Lard LR. Efficacy of Methotrexate Treatment in Patients With Probable Rheumatoid Arthritis. A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis & Rheumatism.* 2007; 56: 1424-32.
14. Gerlag DM, Safy M, Maijer KI, et al. Effects of B-cell directed therapy on the preclinical stage of rheumatoid arthritis: the PRAIRI study. *Ann Rheum Dis.* 2019; 78: 179-85.
15. Bos WH, Dijkmans BA, Boers M, et al. Effect of dexamethasone on autoantibody levels and arthritis development in patients with arthralgia: a randomised trial. *Ann Rheum Dis.* 2010; 69: 571-4.

TERAPIA DI PRECISIONE NELL'ARTRITE REUMATOIDE

S. ALIVERNINI

Roma

Non pervenuto.

LA TERAPIA PERSONALIZZATA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

E.G. FAVALLI

Milano

Non pervenuto.

DILEMMI IN REUMATOLOGIA

Moderatori: L. Quartuccio (Udine), G. Provenzano (Palermo)

- Anti-TNF e anti-IL-17 nell'impegno assiale delle spondiloartriti: uguali o diversi?
Relatori: S. D'Angelo (Potenza), F. Atzeni (Messina)
- È meglio usare l'imaging o la biopsia per la diagnosi di GCA?
Relatori: C. Dejaco (Brunico), F. Muratore (Reggio Emilia)

ANTI-TNF E ANTI-IL-17 NELL'IMPEGNO ASSIALE DELLE SPONDILOARTRITI: UGUALI O DIVERSI?

S. D'ANGELO, F. ATZENI

Dipartimento Regionale di Reumatologia, A.O.R. San Carlo di Potenza

Circa 20 anni fa, l'introduzione dei farmaci anti-TNF ha rivoluzionato il trattamento della spondilite anchilosante, fin ad allora considerata una malattia sostanzialmente priva di terapia efficace. Con questi farmaci è stato possibile il raggiungimento di target quali la bassa attività di malattia o la remissione clinica che ha consentito a molti pazienti di ritornare a svolgere le abituali attività della vita quotidiana e di avere una soddisfacente qualità di vita.

Durante l'ultima decade numerosi studi hanno mostrato l'importanza dell'asse Th17 nella patogenesi delle varie manifestazioni delle spondiloartriti assiali come il processo infiammatorio interessante il rachide e le articolazioni sacroiliache, la neoformazione ossea e le condizioni associate come la psoriasi. Ciò ha portato all'approvazione, nel 2016, del secukinumab come primo IL-17 inibitore per il trattamento della spondilite anchilosante.

Avere a disposizione due diversi meccanismi d'azione solleva una serie di quesiti, riguardanti sia la patogenesi che le strategie di trattamento, che purtroppo ad oggi sono ancora in gran parte senza risposta ma la cui soluzione potrebbe essere di grande rilevanza nell'ottimizzare la terapia delle spondiloartriti assiali.

Le principali differenze tra inibitori del TNF e del'IL-17 possono essere sintetizzate in tre capitoli: efficacia, safety e costi.

Efficacia. Ad oggi, in assenza di studi head-to-head, i dati che derivano da confronti indiretti indicano un'efficacia sostanzialmente simile sui segni/sintomi assiali sia nelle forme non-radiografiche che di quelle radiografiche (spondilite anchilosante). Differenze possono essere rilevate per le manifestazioni extra-articolari con una maggiore efficacia degli anti-IL-17 sulla psoriasi e degli anti-TNF su uveite e IBD. Sono in corso studi che hanno lo scopo di valutare eventuali differenze nell'inibizione del danno strutturale.

Safety

I farmaci anti-IL-17 sono da preferire in pazienti con tubercolosi latente, malattie demielinizzanti e scompenso cardiaco, mentre gli anti-TNF trovano collocazione preferenziale in pazienti con IBD o con infezioni micotiche ricorrenti.

Costi

La disponibilità di biosimilari per gli anti-TNF rende più vantaggioso, da un punto di vista economico, l'utilizzo di questi farmaci delle spondiloartriti assiali.

L'UTILIZZO DELL'IMAGING NELLA DIAGNOSI DELL'ARTERITE A CELLULE GIGANTI

C. DEJACO

Brunico, BZ

L'arterite a cellule giganti è la vasculite primaria più comune che colpisce prevalentemente anziani sopra i 50 anni d'età. La diagnosi si basa su una clinica tipica, indici di flogosi elevati ed un test di conferma come l'imaging o la biopsia. L'utilizzo dell'imaging come primo test viene raccomandato da recenti linee guida internazionali e nazionali come quelle dell'EULAR o della BSR. Tra le varie tecnologie di imaging (ecografia, risonanza magnetica, tomografia computerizzata, e PET), l'ecografia è la metodica più studiata nell'ambito della ACG. La revisione sistematica che ha condotto la task force per formulare le raccomandazioni EULAR per l'utilizzo dell'imaging nella vasculite dei grandi vasi ha riportato una sensibilità di questa metodica del 77% e una specificità del 96%. L'ecografia dell'arteria temporale comunque non deve ritardare la terapia corticosteroidica dato l'intrinseco rischio di cecità dovuto alla malattia. Deve essere fatta prima o subito dopo l'inizio del trattamento corticosteroidico, perché il segno "halo", che è l'anormalità ecografica più caratteristica per la ACG si normalizza rapidamente una volta che la terapia è stata iniziata.

Il risultato dell'imaging viene sempre interpretato in associazione alla probabilità clinica della

diagnosi: nel caso di una probabilità bassa ed un risultato dell'ecografia negativo, si può escludere l'ACG, nel caso di una probabilità alta ed un test positivo, si conferma la diagnosi. In tutte le altre situazioni (p.e. probabilità bassa ed ecografia positiva o vice versa) ci servono altri esami (p.e. un altro test di imaging o una biopsia) per confermare la diagnosi.

L'imaging dei grandi vasi viene fatta in tutti i casi con (sospetta) ACG per differenziare una manifestazione craniale isolata da un coinvolgimento dei grossi vasi. I pazienti con una vasculite dei grossi vasi hanno una prognosi peggiore (più relapse, dose cumulativa steroidea più alta) rispetto a pazienti con una vasculite craniale.

La limitazione dell'imaging è che la qualità dell'esame è operatore dipendente. Lo studio TABUL ha dimostrato che la replicabilità dell'ecografia comunque è paragonabile a quella della biopsia. Quindi, neanche l'esame istologico è perfettamente riproducibile.

In conclusione l'imaging, in particolare l'ecografia, è la metodica consigliata come test confermativo di prima scelta in tutti i casi con una sospetta ACG. La biopsia viene fatta quando l'imaging non è disponibile o quando ci sono dubbi diagnostici restanti dopo il test d'imaging.

REVIEW COURSE

Moderatori: M. Cutolo (Genova), P. Sarzi-Puttini (Milano)

- L'infezione da SARS CoV-2: presente e futuro
Relatore: M. Galli (Milano)
- Manifestazioni immuno-mediate dell'infezione da SARS CoV-2
Relatore: F. Conti (Roma)
- I farmaci anti-reumatici nella terapia della COVID-19
Relatore: R. Gerli (Perugia)
- Malattia da COVID-19 nei pazienti con malattie reumatologiche
Relatore: C.A. Sciré (Ferrara)

L'INFEZIONE DA SARS CoV-2: PRESENTE E FUTURO

M. GALLI

Milano

Non pervenuto.

MANIFESTAZIONI IMMUNO-MEDIATE DELL'INFEZIONE DA SARS CoV-2

F. CONTI

Roma

Non pervenuto.

I FARMACI ANTI-REUMATICI NELLA TERAPIA DELLA COVID-19

C. PERRICONE, E. BARTOLONI BOCCI, G. CAFARO, R. GERLI

S.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università degli Studi, Perugia

La malattia da coronavirus-19 (COVID-19) è una patologia infettiva causata dal SARS-CoV-2 (acronimo dell'inglese Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2; coronavirus 2 della SARS), un β -coronavirus che appartiene alla stessa famiglia di SARS e MERS, che comporta in un certo numero di pazienti ad impegno polmonare, relativamente frequente necessità di ricovero in regime di terapia intensiva e che può portare, per quanto in una minoranza di soggetti, ad esito fatale. L'estensione dell'infezione a livello pandemico di questa malattia ha determinato la necessità di trovare strumenti terapeutici prima che possa essere vaccinata efficacemente tutta la popolazione. Non esiste ad oggi nessuna molecola registrata per il trattamento di pazienti affetti da COVID-19. Esistono tuttavia delle sperimentazioni in corso sull'utilizzo di alcuni farmaci antivirali, immunomodulanti o immunosoppressori inclusi diversi farmaci di corrente uso nell'armamentario terapeutico del reumatologo che hanno mostrato efficacia su COVID-19 sia *in vitro* che in studi di coorte (1). Tra i farmaci non biologici tradizionali, i corticosteroidi, come confermato anche da dati da trials randomizzati, sembrano fornire qualche beneficio negli stadi avanzati della malattia (2), sebbene il loro utilizzo vada sempre ponderato considerando il potenziale di indurre immunosoppressione durante le fasi di replicazione virale. Al contrario, sono scarsi i dati sui possibili effetti dei farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) (3). Ha avuto particolare risalto, soprattutto nelle fasi iniziali della pandemia, il possibile utilizzo di farmaci bloccanti l'IL-6, in particolare il tocilizumab, al fine di contrastare il fenomeno della tempesta citochinica indotta dal virus nei pazienti con malattia più grave. In effetti, il riscontro di elevati livelli di IL-6, particolarmente evidente proprio in tali fasi di acuzie e gravità di malattia, accompagnato a dati preliminari incoraggianti su

piccole coorti di pazienti, lasciava presupporre che il tocilizumab potesse giocare un ruolo chiave nel contrastare la malattia. Peraltro, i dati sinora ottenuti sono controversi in quanti diversi trials hanno fallito nel supportare l'ipotesi che il tocilizumab possa ridurre la mortalità nei pazienti con malattia grave e possa avere un qualche beneficio sulla prognosi generale di malattia (4, 5).

Un percorso simile è stato quello dell'idrossiclorochina, considerato un farmaco di potenziale beneficio per effetti anti-virali che sono stati dimostrati *in vitro*. Tale farmaco, ben noto in Reumatologia per i suoi effetti immunomodulanti, che peraltro non possono essere sfruttati in questa malattia per il tardivo raggiungimento della sua efficacia sul sistema immunitario, è stato principalmente utilizzato nelle fasi precoci di malattia. Tuttavia, oggi non viene molto impiegato sulla base di molte evidenze cliniche di scarsa utilità, come è stato evidenziato da diversi trials randomizzati (6). Va inoltre menzionata la problematica inerente la sicurezza di natura cardiovascolare del farmaco. Tale disputa è stata generata da diversi aspetti, quali gli elevati dosaggi ai quali è stata somministrata (maggiori di quelli di corrente uso nelle malattie reumatologiche), il diverso setting clinico (pazienti con infezione virale in atto e con complicanze cardiovascolari spesso preesistenti e non in relazione con la malattia da COVID-19), ed infine l'utilizzo di farmaci concomitanti come l'azitromicina (7). Si può dunque circoscrivere tale dialettica al contesto della patologia COVID-19, mentre l'acclarata sicurezza del farmaco nelle malattie reumatologiche rimane ed è testimoniata sia dal suo ampio e duraturo utilizzo e beneficio che dalla dimestichezza dei reumatologi nella gestione di tale agente.

È stato da più Autori sottolineato il possibile utilizzo della colchicina nella COVID-19 (8-11). In effetti, il virus SARS-CoV-2 è in grado di attivare

l'inflammasoma, a sua volta inibito dalla colchicina. Allo stesso modo, il farmaco agisce inibendo l'attivazione delle cellule della linea mieloide che è almeno in parte responsabile del danno tissutale a livello polmonare. La colchicina potrebbe avere anche un potenziale meccanismo come anti-virale diretto mediante l'inibizione della replicazione virale. Di fatto, si tratta di un farmaco poco costoso, senza un significativo effetto immunosoppressivo, potenzialmente in grado di prevenire le forme più gravi di COVID-19. A tal fine, la Società Italiana di Reumatologia ha promosso due diversi studi randomizzati attualmente in corso, approvati dall'AIFA, che studiano gli effetti della colchicina nel ridurre il tasso di intubazione, ventilazione meccanica o decesso in pazienti ospedalizzati (COLVID-19, Eudract CT N. 2020-001475-33) o nel ridurre il tasso di ospedalizzazione in pazienti domiciliari (CHOICE-19, Eudract CT N. 2020-001806-42).

Una recente meta-analisi ha evidenziato come la colchicina potrebbe essere in grado di ridurre la mortalità da COVID-19 in pazienti con malattia grave e migliorare diversi altri parametri quali la febbre, gli indici flogistici e la ferritinemia (12).

Di fatto, ad oggi sono oltre 40 i trials approvati da AIFA per il trattamento della COVID-19 e molti di questi prevedono l'utilizzo di molecole che nascono come farmaci per la cura dei pazienti con malattie reumatologiche. Confidando nel rapido termine di questa pandemia e nell'efficacia delle ormai approntate campagne vaccinali, rimane al momento di primaria importanza la costante attività di ricerca da parte di tutta la comunità scientifica, ed anche reumatologica, della migliore strategia terapeutica da adottare per il trattamento della infezione da SARS-CoV-2.

BIBLIOGRAFIA

1. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, Perricone R, Gerli R. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun.* 2020; 111: 102468.
2. WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group, Sterne JAC, Murthy S, Diaz JV, Slutsky AS, Villar J, Angus DC, Annane D, Azevedo LCP, Berwanger O, Cavalcanti AB, Dequin PF, Du B, Emberson J, Fisher D, Giraudeau B, Gordon AC, Granholm A, Green C, Haynes R, Heming N, Higgins JPT, Horby P, Jüni P, Landray MJ, Le Gouge A, Leclerc M, Lim WS, Machado FR, McArthur C, Meziani F, Møller MH, Perner A, Petersen MW, Savovic J, Tomazini B, Veiga VC, Webb S, Marshall JC. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. *JAMA.* 2020; 324: 1330-41.
3. Vaja R, Chan JSK, Ferreira P, Harky A, Rogers LJ, Gashaw HH, Kirkby NS, Mitchell JA. The COVID-19 ibuprofen controversy: A systematic review of NSAIDs in adult acute lower respiratory tract infections. *Br J Clin Pharmacol.* 2020 Aug 17.
4. Berardicurti O, Ruscitti P, Ursini F, D'Andrea S, Ciaffi J, Meliconi R, Iagnocco A, Cipriani P, Giacomelli R. Mortality in tocilizumab-treated patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Rheumatol.* 2020; 38: 1247-54.
5. Salvarani C, Dolci G, Massari M, Merlo DF, Cavuto S, Savoldi L, Bruzzi P, Boni F, Braglia L, Turrà C, Ballerini PF, Sciascia R, Zammarchi L, Para O, Scotton PG, Inojosa WO, Ravagnani V, Salerno ND, Sainaghi PP, Brignone A, Codeluppi M, Teopompi E, Milesi M, Bertomoro P, Claudio N, Salio M, Falcone M, Cenderello G, Donghi L, Del Bono V, Colombelli PL, Angheben A, Passaro A, Secondo G, Pascale R, Piazza I, Facciolongo N, Costantini M. RCT-TCZ-COVID-19 Study Group. Effect of Tocilizumab vs Standard Care on Clinical Worsening in Patients Hospitalized With COVID-19 Pneumonia: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med.* 2021; 181: 24-31.
6. Boulware DR, Pullen MF, Bangdiwala AS, Pastick KA, Lofgren SM, Okafor EC, Skipper CP, Nascene AA, Nicol MR, Abassi M, Engen NW, Cheng MP, LaBar D, Lother SA, MacKenzie LJ, Drobot G, Marten N, Zarychanski R, Kelly LE, Schwartz IS, McDonald EG, Rajasingham R, Lee TC, Hullsiek KH. A Randomized Trial of Hydroxychloroquine as Postexposure Prophylaxis for Covid-19. *N Engl J Med.* 2020; 383: 517-525.
7. Kim AHJ, Sparks JA, Liew JW, Putman MS, Berenbaum F, Duarte-García A, Graef ER, Korsten P, Sattui SE, Sirotych E, Ugarte-Gil MF, Webb K, Grainger R. A Rush to Judgment? Rapid Reporting and Dissemination of Results and Its Consequences Regarding the

- Use of Hydroxychloroquine for COVID-19. *Ann Intern Med.* 2020; 172: 819-821.
8. Perricone C, Triggianese P, Bartoloni E, Cafaro G, Bonifacio AF, Bursi R, Perricone R, Gerli R. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun.* 2020; 111: 102468.
 9. Perricone C, Bartoloni E, Gerli R. Colchicine, an anti-rheumatic agent, as a potential compound for the treatment of COVID-19. *Reumatologia.* 2020; 58: 261-4.
 10. Reyes AZ, Hu KA, Teperman J, Wampler Muskardin TL, Tardif JC, Shah B, Pillinger MH. Anti-inflammatory therapy for COVID-19 infection: the case for colchicine. *Ann Rheum Dis.* 2020.
 11. Perricone C, Bartoloni E, Cafaro G, Caporali R, Gerli R. May Rheumatologists' experience help in planning therapeutic trials in COVID-19? The example of colchicine, *Ann Rheum Dis.* 2021.
 12. Vrachatis DA, Giannopoulos GV, Giotaki SG, Raisakis K, Kossyvakis C, Iliodromitis KE, Reimers B, Tousoulis D, Cleman M, Stefanadis C, Lansky A, Deftereos SG. Impact of colchicine on mortality in patients with COVID-19. A meta-analysis. *Hellenic J Cardiol.* 2021: S1109-9666(20)30285-2.

MALATTIA DA COVID 19 NEI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATOLOGICHE

C.A. SCIRÉ

Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Le domande cliniche più urgenti e più investigate sulla relazione tra COVID-19 e malattie reumatologiche (RMD) immuno-mediate si sono al momento concentrate su:

- 1) l'incidenza di COVID-19 nelle RMD;
- 2) la gravità del COVID-19 nelle RMD;
- 3) l'identificazione di determinanti di esito avverso nelle RMD, con un particolare interesse per i farmaci immunomodulanti e immunosoppressori.

Questi tre gruppi di domande sono strettamente correlati e condividono potenziali insidie metodologiche da considerare quando si interpretano i risultati.

L'incidenza del COVID-19 nelle RMD dipende direttamente dalla probabilità di infezione che è influenzata sia dalla suscettibilità intrinseca di un soggetto sia dall'esposizione a persone potenzialmente infette. Diverse misure preventive incidono sul rischio di infezione, comprese misure di igiene, allontanamento fisico, uso di dispositivi di protezione, lavoro da casa fino all'isolamento completo. Uno studio olandese ha dimostrato che, durante la prima ondata di epidemie di COVID-19, i pazienti con RMD avevano quasi il doppio delle probabilità di aderire a uno stretto isolamento misurato rispetto ai controlli sani (odds ratio (OR) 1,8 (IC 95% 1,5-2,4)) (1). In questa prospettiva, l'incidenza di COVID-19 nei pazienti con RMD dovrebbe diminuire relativamente rispetto alla popolazione generale. Tuttavia, una meta-analisi pubblicata di recente di studi controllati suggerisce un aumento globale della diagnosi di COVID-19 nei pazienti con RMD, con un odds ratio combinato di 1,59 (IC 95% 1,13, 2,25) (2) conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs). Quando si analizzano mediante meta-regressione i principali fattori associati a una maggiore prevalenza di COVID-19 nei pazienti con RMD, i mostrano un'associazio-

ne significativa con una diagnosi di COVID-19, mentre età, sesso, comorbidità e cs/b/ts-DMARD non si associano a rischi diversi. Nonostante questi risultati, non è possibile comprendere il contributo relativo di una suscettibilità potenzialmente aumentata oltre la prevenzione nella RMD sulla base degli studi disponibili.

Un ulteriore livello di complessità è correlato ai pazienti con infezione asintomatica da SARS-CoV-2. L'incidenza, misurata dalla positività di uno specifico test al di fuori di un programma di screening, è correlata alla propensione a testare un particolare gruppo di pazienti. Uno studio di popolazione su database amministrativi sanitari, condotto nell'area di Reggio Emilia, ha evidenziato che i pazienti con bDMARD o ts-DMARD avevano maggiori probabilità di essere testati rispetto alla popolazione complessiva (circa il 40% di probabilità in più di test) (3). Se i pazienti con RMD immuno-mediate hanno maggiori probabilità di essere testati, l'incidenza viene artificialmente aumentata in questo gruppo di pazienti, includendo un numero relativamente maggiore di pazienti con una malattia lieve che non sarebbe stata testata se non ritenuta ad alto rischio. Questa distorsione può diminuire la stima della gravità del COVID-19 nella RMD. Sulla base dei dati disponibili di 289 pazienti con RMD rispetto alla popolazione generale, il rischio aggregato di esito grave non è risultato significativamente aumentato nei pazienti con RMD immuno-mediate: OR aggregato di ospedalizzazione di 0,87 (IC 95% 0,62-1,23) e OR aggregato di morte di 1,43 (IC 95% 0,89-2,31) (2) conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs). Tuttavia la mancanza di informazioni sulla popolazione generale delle persone infette, non limitata a quella testata, non consente trarre conclusioni affidabili.

Inoltre, le RMD sono un gruppo eterogeneo di malattie, con grandi differenze nella struttura de-

mografica, nel coinvolgimento d'organo e nel trattamento. Per questo motivo, lo studio dei determinanti degli esiti gravi nella RMD è fondamentale per comprendere il profilo dei pazienti a rischio più elevato, compresi i trattamenti potenzialmente dannosi. I primi risultati del database COVID-19 Global Rheumatology Alliance (GRA) hanno identificato i fattori di rischio per il ricovero in pazienti RMD e COVID-19, sulla base di tampone, sierologia o diagnosi clinica (4). Analizzando i primi 600 pazienti (46% dei pazienti ospedalizzati), i principali determinanti generali del ricovero includevano età, comorbidità (in particolare cardiovascolari, polmonari, diabete e malattia renale), come previsto per la popolazione generale. Tra le variabili specifiche delle RMD, DMARD (cs/b/ts-DMARD) e FANS non hanno mostrato un aumento del rischio di ospedalizzazione, con anche una riduzione del rischio nella monoterapia con b/ts-DMARD (OR 0,46 (95%IC 0,22-0,93). Al contrario, dosaggio medio-alti di glucocorticoidi (>10 mg PDN-equivalente/giorno) si associavano ad un rischio aumentato di due volte (OR 2,05 (IC 95% 1,06-3,96)). Antimalarici e attività di malattia non si associavano ad una modifica del rischio. Un'analisi più recente dal Registro Italiano COVID-19 in RMD (database CONTROL-19), promosso dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR), ha analizzato 232 pazienti RMD con COVID-19 confermato da test molecolari (5). Le analisi dell'associazione del trattamento e un indice composito di esito avverso (ricovero in terapia intensiva, ventilazione meccanica di morte) hanno confermato la sicurezza generale dei cs/b/ts-DMARD, con un potenziale aumento del rischio per i glucocorticoidi. Il risultato di una meta-regressione di studi che analizzano la morte come misura del risultato supporta questi risultati: cs-DMARD associati a esito peggiore mentre b/ts DMARD con esito migliore, in particolare anti-TNF, con un aumento non statisticamente significativo per i glucocorticoidi. Il potenziale effetto protettivo dei b/ts-DMARD deve essere interpretato con cautela a causa del potenziale *channeling bias*, non completamente controllato dalle analisi, che porta al trattamento con tali farmaci per i pazienti con un carico di comorbidità inferiore, mentre l'associazione tra glucocorticoidi ed esiti gravi dovrebbe essere valutato con analisi più potenti. Oltre a questi dati generali, studi specifici supportano l'ipotesi che le RMD con coinvolgimento d'organo, come le connettiviti sistemiche ed in particolare il LES (6)we

compare the outcomes of a cohort of patients with rheumatic diseases with a matched control cohort to identify potential risk factors for severe illness. METHODS: In this comparative cohort study, we identified hospital PCR+COVID-19 rheumatic patients with chronic inflammatory arthritis (IA, così come i principali immunosoppressori possono essere associati a prognosi peggiore (7)RMD patients who were treated with rituximab in the last 12 months at the Rheumatology Department of our hospital were screened for SARS-CoV-2 infection via telephone interview and a comprehensive review of clinical health records (01/02/2020-26/05/2020).

Al momento sappiamo che la suscettibilità di COVID-19 non sembra essere diminuita nella RMD e solo uno studio sierologico basato sulla popolazione o su base ospedaliera potrà rispondere pienamente a questa domanda (8). Usando questa definizione di caso saremo in grado di comprendere la gravità della malattia in questo sottogruppo di pazienti, mentre i database di COVID-19 in RMD risponderanno a domande rilevanti sul sottogruppo di pazienti ad alto rischio. Studi futuri potranno rivelare le conseguenze a lungo termine della pandemia COVID-19 sulla gestione e sugli esiti dei pazienti con RMD.

BIBLIOGRAFIA

1. Hooijberg F, Boekel L, Vogelzang EH, Leeuw M, Boers M, van Vollenhoven R, et al. Patients with rheumatic diseases adhere to COVID-19 isolation measures more strictly than the general population. *Lancet Rheumatol.* 2020; 2: e583-5.
2. Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. 28.
3. Salvarani C, Bajocchi G, Mancuso P, Galli E, Muratore F, Boiardi L, et al. Susceptibility and severity of COVID-19 in patients treated with bDMARDs and tsDMARDs: a population-based study. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 986-8.
4. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 859-66.

5. Scirè CA, Carrara G, Zanetti A, Landolfi G, Chighizola C, Alunno A, et al. COVID-19 in rheumatic diseases in Italy: Clin Exp Rheumatol. 2020; 6.
6. Pablos JL, Galindo M, Carmona L, Lledó A, Retuerto M, Blanco R, et al. Clinical outcomes of hospitalised patients with COVID-19 and chronic inflammatory and autoimmune rheumatic diseases: a multicentric matched cohort study. Ann Rheum Dis. 12 agosto 2020.
7. Loarce-Martos J, García-Fernández A, López-Gutiérrez F, García-García V, Calvo-Sanz L, Del Bosque-Granero I, et al. High rates of severe disease and death due to SARS-CoV-2 infection in rheumatic disease patients treated with rituximab: a descriptive study. Rheumatol Int. 2020; 40: 2015-21.
8. Prevalence and Seroconversion of COVID-19 in Autoimmune Diseases in Europe - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [citato 1 novembre 2020]. Available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04397237>

P1 - P21

SESSIONE POSTER 1

**ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI
SIERONEGATIVE (1)**

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

THE ITALIAN PROSPECTIVE SIRENA STUDY: FOCUS ON PSORIATIC ARTHRITIS COHORT AND GENDER DIFFERENCES

P001

A. Zabotti¹, M.M. Luchetti², C.F. Selmi³, R. Ramonda⁴, R.D. Grembale⁵, L. Dagna⁶, S. D'Angelo⁷, G. Cafaro⁸, S. De Vita¹, M. Felicetti⁴, S. Marelli⁹, D. Frigerio⁹, E.G. Favalli¹⁰

¹Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Specialistica, ASU Friuli Centrale, Udine;

²Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche & Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona;

³U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, IRCCS Istituto Clinico Humanitas ed Humanitas University, Rozzano (MI);

⁴U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; ⁵Rheumatology Research Unit, Dipartimento

di Scienze della Salute, Università Magna Graecia, Catanzaro; ⁶U.O. Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare,

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁷Dipartimento Regionale di Reumatologia, AOR San Carlo, Potenza; ⁸Sezione di Reumatologia,

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ⁹Medical Affairs Department, Immunology, Janssen-Cilag SpA, Cologno

Monzese (MI); ¹⁰Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Background. Limited data on early Psoriatic Arthritis (PsA) are available and gender differences in disease presentation have been reported (1, 2). SIRENA study is an Italian, prospective Registry of patients diagnosed with Spondyloarthritis (SpA) according to ASAS criteria, and naïve to conventional, targeted synthetic and biological DMARDs.

Objective. To describe baseline data, descriptively evaluated by gender, of PsA patients included in the SIRENA Registry.

Materials and Methods. Data on demographic and clinical characteristics were prospectively collected at baseline and every 6 months up to 2 years of follow-up.

Results. Among the 350 patients included in SIRENA, from June 2017 to June 2019 in 23 centers, 203 (58%) had PsA (105 men/98 women; mean age 51.9 years). Over 23% of patients were overweight and 21% obese (Table). The most common comorbidities were cardiometabolic (35.5%), endocrine (9.4%), and gastrointestinal disorders (7.4%). Cardiometabolic disorders were more frequently reported by men, endocrine and gastrointestinal disorders by women; depression was reported exclusively by women. A first diagnosis of PsA was performed in 77.3% of patients at Registry inclusion. In 70% of patients the diagnosis was performed within 24 months from symptom onset (early PsA). Overall, 194/203 had mainly peripheral manifestations and in 190/203 (94%) CASPAR classification criteria were also fulfilled. According to baseline physician assessment, mean SJC66 and TJC68 were, respectively, 3 and 7.2; the mean PhGA was 46.3; 74.4% of patients had psoriasis (more frequent in men), 25.9% dactylitis, 39.3% enthesitis, and 40% nail psoriasis; 14.7% of patients were in minimal disease activity (MDA). The higher tender joint count in women (mean TJC68 9.3 in women vs 5.3 in men) resulted in a higher disease activity according to DAS28 (high disease activity: 21.9% vs 9.6%) and DAPSA (high disease activity: 11.5% vs

Table - Baseline data	PsA		
	All patients (n=203)	Women (n=98)	Men (n=105)
Patients' characteristics			
Age (years), mean (SD)	51.9 (13.1)	51.1 (13.2)	52.7 (13.0)
Men, n (%)	105 (51.7)	0 (0)	105 (100)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	25.9 (4.4)	25.4 (4.9)	26.4 (3.9)
BMI categories ^a , n (%)			
Obese	40 (21.2)	20 (22.2)	20 (20.2)
Overweight	44 (23.3)	15 (16.7)	29 (29.3)
Under/normal weight	105 (55.6)	55 (61.1)	50 (50.5)
Frequent comorbidities^a, n (%)			
Cardiometabolic	72 (35.5)	28 (28.6)	44 (41.9)
Hypertension	61 (30.1)	27 (27.6)	34 (32.4)
Dyslipidemia	31 (15.3)	11 (11.2)	20 (19.1)
Diabetes	17 (8.4)	5 (5.1)	12 (11.4)
MetS	18 (8.9)	4 (4.1)	14 (13.3)
Endocrine disease	19 (9.4)	15 (15.3)	4 (3.8)
Gastrointestinal	15 (7.4)	10 (10.2)	5 (4.8)
Osteoporosis	8 (3.9)	4 (4.1)	4 (3.8)
Depression/Anxiety	8 (3.9)	8 (8.2)	0 (0)
Hepatic diseases	7 (3.5)	1 (1.0)	6 (5.7)
PsA diagnosis			
New diagnosis, n (%)	157 (77.3)	75 (76.5)	82 (78.1)
Mainly peripheral involvement, n (%)	194 (95.6)	91 (92.9)	103 (98.1)
Time from first symptoms to diagnosis <24 months, n (%)	142 (70.0)	67 (68.4)	75 (71.4)
Clinical assessment			
CRP (mg/dl), median (min-max)	0.40 (0 - 7.12)	0.31 (0 - 5.40)	0.49 (0 - 7.12)
SJC66, mean (SD)	3.0 (4.0)	3.2 (4.0)	2.7 (4.0)
TJC68, mean (SD)	7.2 (8.8)	9.3 (10.3)	5.3 (6.6)
Dactylitis, n/tot assessed (%)	35/135 (25.9)	12/63 (19.1)	23/72 (31.9)
Enthesitis, n/tot assessed (%)	66/168 (39.3)	39/80 (48.8)	27/88 (30.7)
Psoriasis skin, n (%)	151 (74.4)	68 (69.4)	83 (79.1)
Psoriasis nails, n/tot assessed (%)	62/155 (40.0)	29/75 (38.7)	33/80 (41.3)
Fibromyalgia, n (%)	6 (3.0)	5 (5.2)	1 (1.0)
VAS, mean (SD) [range: 0-100]			
PhGA score	46.3 (25.8)	51.2 (25.4)	41.7 (25.4)
Joint score	43.3 (26.8)	47.1 (25.2)	39.8 (27.8)
Skin score	20.3 (24.0)	17.8 (23.1)	22.6 (24.8)
DAS28, mean (SD)			
DAS28 categories ^a , n (%)			
High disease activity	25 (15.0)	16 (21.9)	9 (9.6)
Moderate disease activity	79 (47.3)	36 (49.3)	43 (45.7)
Low disease activity	28 (16.8)	10 (13.7)	18 (19.2)
Remission	35 (20.9)	11 (15.1)	24 (25.5)
DAPSA, mean (SD)			
DAPSA categories ^a , n (%)	22.3 (14.1)	26.8 (15.4)	18.7 (11.9)
High disease activity	13 (7.4)	9 (11.5)	4 (4.1)
Moderate disease activity	83 (47.2)	43 (55.1)	40 (40.8)
Low disease activity	71 (40.3)	24 (30.8)	47 (48.0)
Remission	9 (5.1)	2 (2.6)	7 (7.1)
MDA^a, n (%)			
MDA categories ^a , n (%)	23 (14.7)	6 (8.3)	17 (20.0)
<3% (mild psoriasis)	95 (66.9)	44 (72.1)	51 (63.0)
3-10% (moderate psoriasis)	35 (24.6)	13 (21.2)	22 (27.1)
>10% (severe psoriasis)	12 (8.5)	4 (6.6)	8 (9.9)

^a A patient could report one or more comorbidities. [†]The sum does not add up to the total because of some missing values. [‡] According to Coates et al. (Ann Rheum Dis. 2010;69: 48). Abbreviations: BMI, body mass index; BSA, body surface area; CRP, C-reactive protein; DAPSA, disease activity in psoriatic arthritis; DAS28, disease activity score-28; MDA, minimal disease activity; MetS, metabolic syndrome; PhGA, Physician global assessment; PsA, Psoriasis arthritis; VAS, visual analogue scale.

4.1%), a higher joint VAS score (mean score 47.1 vs 39.8) and a lower prevalence of MDA (8.3% v 20%) in women. We observed a higher prevalence of more severe psoriasis in men as measured by BSA (BSA equal or above 3%: 37% in men vs 27.8% in women). All PROs collected (PtGA, pain VAS score, sleep VAS score, BASFI, BASDAI, HAQ-DI, WPAI - except for the "percentage of work time missed") were worse in women than in men.

Conclusions. This analysis of the SIRENA database provides original real-life data on clinical manifestations in a mixed cohort of mild and early PsA subjects. Our data confirm high

agreement between ASAS and CASPAR criteria. Relevant gender differences were observed, with women showing a higher disease activity and more joint pain and men having more severe psoriasis. Women also perceived a worse disease burden.

References

1. Theander E, et al. *Ann Rheum Dis.* 2014; 73: 407-413.
2. Nas K, et al. *Mod Rheumatol.* 2017; 27: 345-349.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Gender, Italian real-life data.*

IL DETERIORAMENTO COGNITIVO LIEVE IN PAZIENTI CON ARTRITE PSORIASICA: PREVALENZA E FATTORI ASSOCIATI

P002

M. Di Carlo¹, A. Becciolini², A. Incorvaia¹, G. Beci¹, G. Smerilli¹, M. Biggioggero², M. Tardella¹, F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale C. Urbani, Jesi;

²U.O. di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini - CTO, Milano

Scopo del lavoro. Valutare la prevalenza ed i fattori associati al deterioramento cognitivo lieve (mild cognitive impairment - MCI) in pazienti affetti da artrite psoriasica (AP).

Materiali e Metodi. Sono stati valutati consecutivamente pazienti affetti da AP afferenti a due centri reumatologici di terzo livello. Per ogni paziente sono stati raccolti i dati socio-demografici e le variabili clinimetriche relative ad AP e psoriasi. L'MCI è stato valutato attraverso il Montreal Cognitive Assessment (MoCA). La performance cognitiva dei pazienti AP è stata confrontata con quella dei soggetti sani utilizzando l'analisi unidirezionale della varianza (ANOVA). Le correlazioni tra le variabili sono state studiate attraverso il coefficiente di correlazione per ranghi di di Spearman. È stata inoltre condotta una regressione logistica multivariata per stabilire i predittori di MCI.

Risultati. Lo studio ha coinvolto 96 pazienti con AP e 48 soggetti sani. L'MCI (definito come un punteggio MoCA <26/30) è stato rilevato in 47 (48.9%) pazienti. Rispetto ai soggetti

sani, il punteggio MoCA è risultato significativamente più basso nei pazienti con AP ($p=0.015$). Le differenze principali hanno riguardato i domini denominazione e linguaggio (Figura 1). Il MoCA è risultato correlato negativamente con l'età ($r=-0.354$; $p<0.0001$), con l'HAQ-DI ($r=-0.227$; $p=0.026$), e con la fatigue ($r=-0.222$; $p=0.029$); positivamente correlato con la durata della psoriasi ($r=0.316$; $p=0.001$) e con il DLQI ($r=0.226$; $p=0.008$).

L'analisi di regressione logistica multivariata ha rivelato come predittori del MoCA la durata della psoriasi ($p=0.0005$), l'età ($p=0.0038$), il PASI ($p=0.0050$), e l'HAQ-DI ($p=0.0193$).

Conclusioni. L'MCI è presente in una proporzione significativa di pazienti affetti da AP, ed è determinato principalmente dall'età, dalle variabili cutanee e dalla disabilità.

Keywords: Artrite psoriasica, Mild cognitive impairment, Montreal Cognitive Assessment.

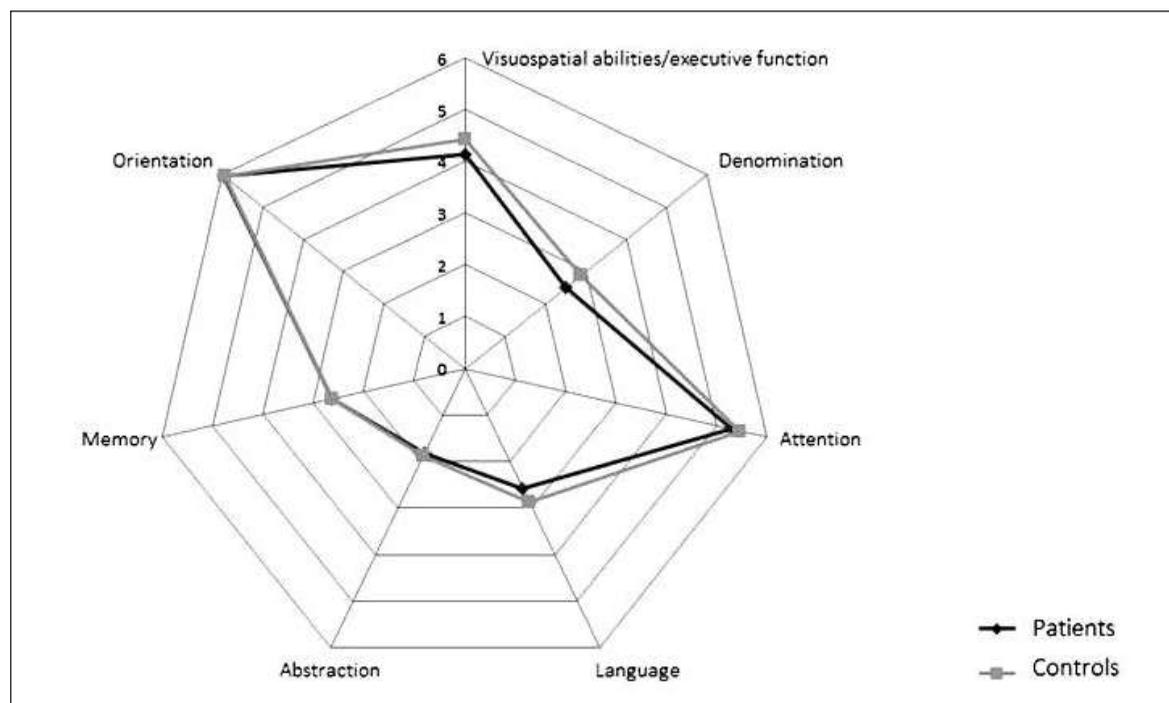


Figura 1 - Spidergramma con le differenze tra le sottoscale del Montreal Cognitive Assessment (MoCA) nei pazienti con artrite psoriasica (linea più scura e punteggiata da rombi) rispetto ai controlli sani (linea più chiara e punteggiata da quadrati). Punteggi più esterni indicano una migliore performance cognitiva.

SPONDYLOARTHRITIS DISEASE BURDEN AS PERCEIVED BY PATIENTS: BASELINE PATIENT-REPORTED OUTCOME DATA FROM THE ITALIAN PROSPECTIVE SIRENA STUDY

P003

R. Foti¹, G. Cardinale², L. Costa³, F. Franceschini⁴, F. Ciccica⁵, A. Marchesoni⁶, G. Guggino⁷, M. Rossini⁸, E. Lubrano Di Scorpaniello⁹, B. Frediani¹⁰, M.S. Chimenti¹¹, G. Bianchi¹², G. Galfo¹³, S. Marelli¹⁴, E.G. Favalli¹⁵

¹U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ²U.O.S. Reumatologia, Distretto nr. 1 ULSS 6 Euganea, Padova; ³U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Chirurgia, Università degli Studi di Napoli Federico II; ⁴U.O.C. Reumatologia e Immunologia Clinica, Dept of Clinical and Experimental Sciences, ASST Spedali Civili, Università di Brescia; ⁵U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina di Precisione, Università della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ⁶S.C. Day Hospital di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ⁷U.O. Reumatologia, AOU Policlinico Paolo Giaccone e Università degli Studi di Palermo; ⁸U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata, Verona; ⁹U.O.S.V.D. Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Scienze della Salute, Università degli Studi del Molise, Campobasso; ¹⁰U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese; ¹¹Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata, Roma; ¹²S.C. Reumatologia, ASL 3, Genova; ¹³U.O. Reumatologia e Medicina Generale, Lungodegenza Ospedale Busacca, Azienda Provinciale Sanitaria di Ragusa, Scicli (RG); ¹⁴Medical Affairs Department, Immunology, Janssen Cilag SpA., Cologno Monzese (MI); ¹⁵Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Background. Previous studies have compared Patient-Reported Outcome (PRO) measures in different disease entities, focusing on health-related quality of life. A recent study

found similar PROs in Psoriatic Arthritis (PsA) and axial Spondyloarthritis (SpA) patients. SIRENA is an Italian, prospective Registry of patients, in real-life setting, with a first

Table 1 - Physician Global Assessment and Patient-Reported Outcomes (PROs) t baseline*.

	Axial involvement*			Peripheral involvement		
	All (n=123)	Women (n=64)	Men (n=58)	All (n=227)	Women (n=109)	Men (n=118)
PhGA, n	115	60	54	222	105	117
mean (SD)	50.2 (28.6)	54.8 (26.7)	45.0 (30.1)	45.4 (25.9)	49.9 (25.6)	41.3 (25.6)
median (min, max)	52.0 (0-100)	62.0 (0-100)	43.5 (0-100)	48.5 (0-100)	50.0 (1.0-100)	40.0 (0-95.0)
PtGA, n	112	59	52	209	102	107
mean (SD)	56.4 (27.8)	61.5 (25.8)	50.3 (29.2)	50.3 (26.2)	56.4 (23.1)	44.5 (27.7)
median (min, max)	63.0 (0-100)	70.0 (2.0-100)	50.0 (0-100)	50.0 (0-100)	58.5 (7.0-100)	47.0 (0-100)
Pain VAS score, n	113	60	52	207	101	106
mean (SD)	56.7 (28.3)	61.1 (26.6)	50.6 (29.1)	51.9 (26.8)	57.4 (25.3)	46.8 (27.3)
median (min, max)	60.0 (0-100)	69.5 (2.0-100)	50.0 (0-100)	53.0 (0-100)	61.0 (0-100)	48.5 (0-100)
Sleep VAS score, n	113	60	52	211	103	108
mean (SD)	55.3 (29.3)	57.4 (29.5)	52.3 (29.2)	44.0 (30.1)	50.4 (29.8)	37.9 (29.2)
median (min, max)	59.0 (0-100)	61.5 (0-100)	53.0 (0-100)	44.0 (0-100)	53.0 (0-100)	34.0 (0-100)
BASFI, n	110	58	51	133	65	68
mean (SD)	4.6 (2.8)	5.2 (2.6)	3.9 (2.8)	3.5 (2.6)	4.0 (2.6)	3.1 (2.4)
median (min, max)	5.1 (0-9.7)	5.8 (0-9.4)	3.6 (0-9.6)	2.9 (0-10.0)	3.9 (0-10.0)	2.45 (0-8.9)
BASDAI, n	112	59	52	139	70	69
mean (SD)	5.2 (2.4)	5.8 (2.3)	4.5 (2.3)	5.2 (2.3)	5.8 (2.1)	4.6 (2.3)
median (min, max)	5.5 (0-9.3)	6.2 (0-9.3)	4.5 (0.3-9.2)	5.5 (0.2-10.0)	6.1 (1.0-10.0)	4.8 (0.2-9.2)
HAQ-DI score, n	109	58	50	203	99	104
mean (SD)	0.9 (0.7)	1.1 (0.7)	0.6 (0.6)	0.7 (0.7)	0.9 (0.7)	0.6 (0.6)
median (min, max)	0.8 (0.0-2.5)	1.1 (0-2.5)	0.5 (0-2.3)	0.6 (0.0-2.8)	0.8 (0-2.8)	0.4 (0-2.6)
WPAI						
% work time missed, n	49	19	30	107	45	62
mean (SD)	7.3 (21.4)	4.2 (9.5)	9.2 (26.3)	8.8 (24.7)	8.6 (25.6)	8.9 (24.3)
median (min, max)	0 (0-100)	0 (0-35.1)	0 (0-100)	0 (0-100)	0 (0-100)	0 (0-100)
% impairment at work, n	67	33	34	134	61	73
mean (SD)	48.2 (31.9)	58.5 (26.6)	38.2 (33.7)	39.7 (31.4)	45.4 (30.9)	34.9 (31.2)
median (min, max)	50.0 (0-100)	60.0 (0-100)	25.0 (0-100)	40.0 (0-100)	50.0 (0-100)	30.0 (0-100)
% overall work impairment, n	48	19	29	106	45	61
mean (SD)	44.1 (33.0)	52.4 (27.9)	38.7 (35.3)	40.1 (33.0)	45.1 (33.1)	36.4 (32.7)
median (min, max)	45.0 (0-100)	60.0 (0-100)	20.0 (0-100)	40.0 (0-100)	50.0 (0-100)	30.0 (0-100)
% activity impairment, n	100	53	46	183	93	90
mean (SD)	56.7 (28.6)	63.4 (23.9)	48.0 (31.0)	48.5 (30.3)	55.3 (28.7)	41.4 (30.4)
median (min, max)	60.0 (0-100)	70.0 (0-100)	50.0 (0-100)	50.0 (0-100)	60.0 (0-100)	40.0 (0-100)

Abbreviations: BASDAI, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; BASFI, Bath Ankylosing Spondylitis functional index; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire Disability Index; PhGA, Physician global assessment of patient; PtGA, Patient's global assessment; VAS, Visual analogue scale; WPAI, Work Productivity and Activity Impairment.

* The sum does not add up to the total because of some missing values.

or confirmed diagnosis of SpA according to ASAS criteria, and naïve to conventional, targeted synthetic and biological DMARDs. At inclusion, patients were classified by clinical judgement as having predominant axial (AxSpA) or mainly peripheral manifestations (pSpA).

Objective. To describe PROs at SpA diagnosis (first or confirmed), in AxSpA and pSpA patients included in the SIRENA Registry from June 2017 to June 2019, with a focus on gender differences.

Materials and Methods. Data on demographic, clinical characteristics and PROs (PtGA, pain VAS score, sleep VAS score, BASFI, BASDAI, HAQ-DI, WPAI) were prospectively collected at baseline and every 6 months up to 2 years of follow-up.

Results. In 23 Rheumatology sites, 350 patients were included: 123 AxSpA and 227 pSpA. In 58% of AxSpA and 77% of peripheral patients, SpA was diagnosed for the first time. Most of the pSpA patients had PsA (194/227, 85.5%), while, among AxSpA patients, the most frequent SpA type was ankylosing spondylitis (60/123, 48.8%). In AxSpA patients diagnostic delay was more frequent (69.2% AxSpA vs 55.1% pSpA) and longer (mean 68.0 months vs 41.7). Composite disease activity measures (ASDAS-CRP for AxSpA and DAS28/DAPSA for pSpA) showed high disease activity for AxSpA patients and moderate disease activity for pSpA patients. In the Table

PROs baseline values are showed. In terms of Patients' global assessment (PtGA), pain VAS score, sleep VAS score, HAQ-DI, WPAI and BASFI, AxSpA patients had numerically worse values than pSpA patients, while the mean value of BASDAI was similar (mean BASDAI score 5.2). All PROs collected were numerically worse in women than in men, for both AxSpA and pSpA, except for the "% of work time missed" outcome of the WPAI score. PtGA values were higher than PhGA ones, in each group and gender.

Conclusions. This analysis of the SIRENA database provides original real-life data on the disease burden of SpA from the patient perspective. Patients in general perceive a slightly higher disease impact than assessed by Physicians. For PROs other than BASDAI, AxSpA patients reported a worse disease burden than pSpA. Interesting gender differences were observed, with women showing a higher disease impact than men, in almost all domains evaluated by PRO measures and in both AxSpA and pSpA groups.

Reference

1. Michelsen B. et al. PLoS ONE 2015; 10: e0123582.

Keywords: Spondyloarthritis, Gender, Patient-reported outcomes.

DUAL-ENERGY CT VIRTUAL NONCALCIUM TECHNIQUE: DETECTING DIAGNOSTIC PERFORMANCE IN THE EVALUATION OF THE EXTENT OF BONE MARROW EDEMA IN PATIENTS WITH SACROILIITIS ASSOCIATED WITH SPONDYLOARTHRITIS

P004

M. Carotti¹, D. Benfaremo², M. Di Carlo³, L. Ceccarelli³, S. Farah³, M.M. Luchetti², A. Giovagnoni¹, F. Salaffi³

¹Clinica di Radiologia, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

²Clinica Medica, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ³Clinica Reumatologica, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Jesi

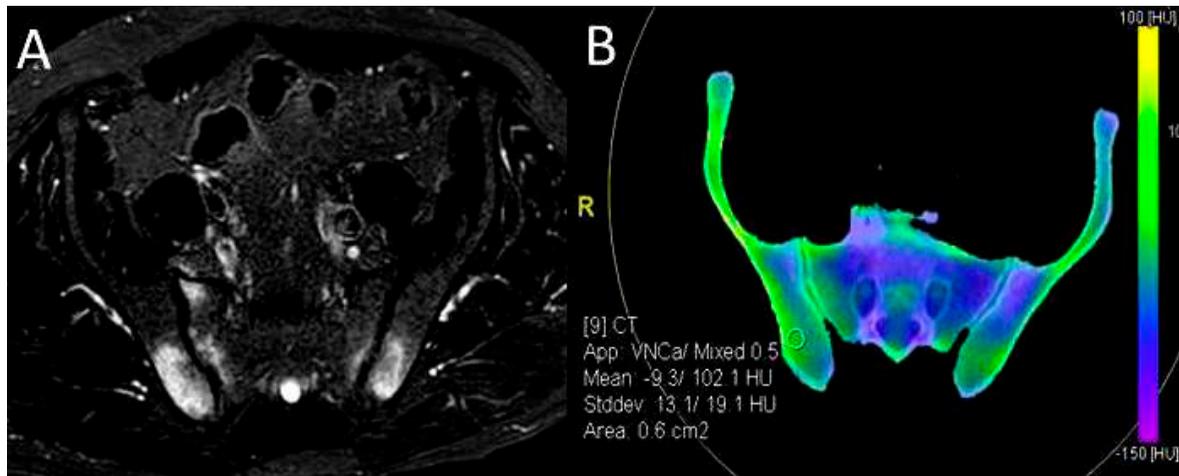


Figure 1 - Patient with axial spondyloarthritis. (A) Short tau inversion recovery magnetic resonance image in the axial plane demonstrating extensive bone marrow edema in both iliac and sacral subchondral bone, indicating active sacroiliitis. (B) Axial color-coded dual-energy virtual non-calcium image reveals bone marrow signal (depicted in green involving both sacroiliac joints, corresponds to bone marrow edema on magnetic resonance imaging in A). The dedicated software also allows the precise calculation of the attenuation value in the region of interest to be referred to edema.

Objective. The sacroiliac joints are involved in most cases of axial spondyloarthritis (axial SpA), with sacroiliitis usually being the first manifestation. The objectives of this study were two. First, we aimed to investigate the diagnostic performance of a third generation dual-energy computed tomography (DECT) scanner in detection bone marrow edema (BME) in patients with sacroiliitis, associated with axial SpA, by using magnetic resonance imaging (MRI) as the standard of reference. Second, we tried to identify the optimal cut-off value of DECT in the differentiation of the presence of BME from no edema.

Methods. Patients with axial SpA underwent DECT (third generation Dual Source CT scanner - SOMATOM Force CT; Siemens Healthineers, Forchheim, Germany) and 1.5-T MRI (Achieva Philips Medical Systems, Best, the Netherlands). DECT data were post-processed for generating virtual non-calcium (VNCa) images of the sacroiliac joints. The presence of abnormal bone marrow attenuation was scored on DECT VNCa images and MRI using a four-point classification system (0-1 = absent or non-significant edema, 2 = edema present in a third of the articular surface, 3 = edema present in 2/3 of the articular surface, 4 = diffuse edema throughout the articular surface). Diagnostic accuracy values for BME were calculated for DECT maps (quantitative assessment) by using receiver operating characteristic (ROC) curves analysis, applying MRI as gold standard (Figure 1).

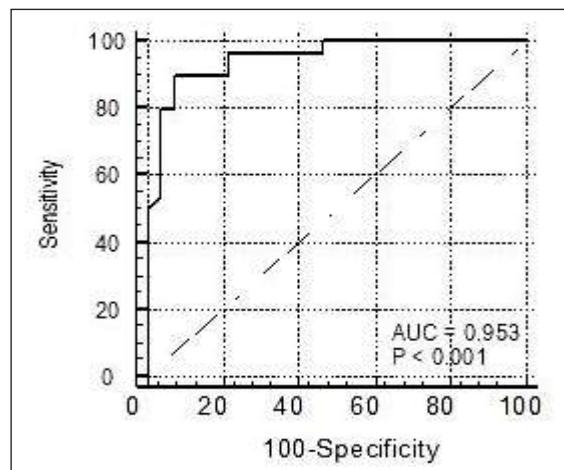


Figure 2 - Graph showing the receiver operating characteristic curve, calculated from CT numbers (in Hounsfield units) derived from dual energy virtual non-calcium CT images in the detection of sacroiliitis with and without bone marrow edema. Area under the receiver operating characteristics curve was 0.953 (standard error 0.0257 and 95% CI 0.863 to 0.991).

Results. Eighty sacroiliac joints in 40 patients with axial SpA (30 males and 10 females; mean age 48.6 ± 12.3 years, mean disease duration of 5.5 ± 2.9 years) have been evaluated. 36 sacroiliac joints (45%) of the 80 sacroiliac joints available for analysis were classified as having BME at MRI. Sensitivity, specificity, and positive likelihood ratio (LR+) in the identification of BME at DECT were 95.8%, 83.3% and 6.67, respectively. The area under the curve (AUC) was 0.953 in the differentiation of the presence of BME from no edema. A cut-off value of -1.6 HU (Youden's index =0.828) yielded sensitivity

of 90.0% and specificity of 92.8%, with an LR+ of 12.6, in the detection of BME in the sacroiliac joints (Figure 2).

Conclusion. DECT VNCa images had good diagnostic performance in the evaluation of the presence and the extent of BME in patients with sacroiliitis associated with axial SpA. This new method appears to be very useful, not only in the diagnostic phase, but also for objective monitoring of the disease process and in the management of patients with axial SpA.

Keywords: DECT, Sacroileite, Scoring system.

VALUTAZIONE DELLA FERTILITÀ IN PAZIENTI AFFETTE DA ARTRITE PSORIASICA E SPONDILITE ANCHILOSANTE ATTRAVERSO LA DETERMINAZIONE DEI LIVELLI SIERICI DELL'ORMONE ANTIMÜLLERIANO DOPO TRATTAMENTO CON FARMACI BIOTECNOLOGICI

P005

C. Castellani¹, T. Granato², E. Anastasi³, S. Tartaglione⁴, F. Conti¹, R. Scrivo¹

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche, Cardiovascolari - Sapienza Università di Roma;

²CNR, Roma; ³Dipartimento di Medicina Molecolare - Sapienza Università di Roma; ⁴Dipartimento di Medicina Sperimentale - Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (AP) e la spondilite anchilosante (SA) sono patologie infiammatorie croniche potenzialmente invalidanti che colpiscono individui in età fertile. Risulta quindi prioritario conciliare il trattamento farmacologico con la necessità di preservare la fertilità. L'impatto dei farmaci biotecnologici (bDMARDs) sulla fertilità non è pienamente noto. L'ormone antimülleriano (AMH), prodotto dalle cellule della granulosa, è espressione indiretta della riserva ovarica ed è caratterizzato da una relativa stabilità, tanto che i livelli sierici non si modificano in maniera significativa durante il ciclo mestruale. Lo scopo del nostro studio retrospettivo è stato quello di comprendere se vi fossero variazioni dei livelli di AMH in donne in età fertile affette da AP o SA dopo trattamento con bDMARDs.

Materiali e Metodi. Sono state reclutate pazienti in età fertile affette da SA e AP in accordo con i criteri standard candidate al trattamento con bDMARDs. Le pazienti sono state valutate al basale (T0) e dopo 12 mesi (T12) dall'inizio del trattamento. In occasione di ciascuna visita sono stati raccolti in un database elettronico dati demografici, clinici e laboratoristici. Inoltre, ogni paziente è stata sottoposta ai due tempi dello studio a prelievo di sangue venoso e i sieri sono stati conservati a -20°C. La determinazione dei livelli di AMH su siero è stata effettuata mediante saggio immunoenzimatico in chemiluminescenza (CLEIA) basato sulla metodica sandwich in due

step. È stato inoltre incluso un gruppo di controllo costituito da donne sane appaiate con le pazienti per età.

Risultati. Sono state reclutate 24 pazienti affette da AP e 20 affette da SA (età mediana 42 anni, 25-75° percentile 37.25-47 anni; durata mediana di malattia 120 mesi) e 44 controlli (età mediana 40.5 anni, 25-75° percentile 37-43 anni; p=n.s. rispetto alle pazienti). Venti pazienti (45.45%) hanno iniziato trattamento con adalimumab, 8 (18.18%) con etanercept, 6 (13.63%) con golimumab, 4 (9.09%) con certolizumab pegol, 5 (11.36%) con secukinumab, 1 (2.27%) con ustekinumab. I livelli mediani di AMH al basale erano pari a 0.74 ng/mL (25°-75° percentile 0.29-2) e dopo 12 mesi risultavano pari a 0.71 ng/mL (25°-75° percentile 0.19-1.9) (p=n.s.). Come atteso, una correlazione negativa è stata osservata tra i livelli di AMH al basale e l'età delle pazienti ($r^2=0.76$; $p<0.0001$).

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che il trattamento con bDMARDs non influisce negativamente sul potenziale fertile delle donne affette da AP e SA. Questi risultati dovranno essere confermati su casistiche più ampie per poter costituire un elemento di rassicurazione sia per i medici che per le pazienti sul loro utilizzo in donne fertili.

Keywords: Fertilità, Farmaci biotecnologici, Ormone antimülleriano.

LA VALUTAZIONE ECOGRAFICA DELLA PULEGGIA A1. UN NUOVO TARGET DELL'INFIAMMAZIONE IN CORSO DI ARTRITE PSORIASICA?**P006****G. Smerilli¹, E. Cipolletta¹, M. Di Carlo¹, A. Di Matteo^{1,2}, W. Grassi¹, E. Filippucci¹**¹*Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Jesi;*²*Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine, University of Leeds, United Kingdom*

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni l'infiammazione delle pulegge anulari delle dita delle mani è stata evidenziata come un possibile elemento chiave della dattilite psoriasica, prima mediante uno studio di risonanza magnetica (1) e successivamente, in un lavoro molto recente, mediante l'ecografia con tecnica power Doppler (2).

Tuttavia, la prevalenza di rilievi ecografici indicativi di una infiammazione delle pulegge anulari delle dita delle mani in soggetti affetti da artrite psoriasica non è stata ancora studiata. L'obiettivo principale del presente studio è stato quello di determinare la prevalenza di rilievi ecografici indicativi di infiammazione della puleggia A1 in una coorte di pazienti affetti da artrite psoriasica, confrontando tale prevalenza con quella riscontrata un gruppo di controllo composto da pazienti affetti da artrite reumatoide.

Materiali e Metodi. Sessanta pazienti (30 con artrite psoriasica e 30 con artrite reumatoide) sono stati arruolati consecutivamente. I principali indici clinimetrici sono stati registrati ed è stato eseguito un esame ecografico mirato della puleggia A1 (dal secondo al quinto dito della mano bilateralmente) con sonda lineare da 22 MHz.

L'infiammazione della puleggia A1 è stata definita come la presenza di segnale power Doppler all'interno di una puleggia ispessita.

Risultati. L'infiammazione della puleggia A1 è stata riscontrata in 15 su 240 dita (6.3%) di 8 su 30 (26.7%) pazienti con artrite psoriasica ed in 1 di 240 dita (0.4%) di 1 (3.3%) paziente con artrite reumatoide ($p<0.01$ e $p=0.03$ rispettivamente). Sette di 8 pazienti (88%) con artrite psoriasica ed almeno una puleggia A1 infiammata avevano una attività di malattia moderata/elevata (misurata mediante DAPSA). È emersa una correlazione tra l'infiammazione della puleggia A1 e l'attività di malattia nei pazienti con artrite psoriasica ($\beta=0.43$, $p=0.03$).

Conclusioni. I rilievi ecografici indicativi di infiammazione della puleggia A1 sono relativamente comuni a livello del paziente in corso di artrite psoriasica, appaiono essere caratteristici dell'artrite psoriasica rispetto all'artrite reumatoide e correlano con l'attività di malattia misurata mediante DAPSA.

Keywords: *Ecografia, Artrite psoriasica, Puleggia A1.*

GENDER DIFFERENCES IN PATIENT JOURNEY TO DIAGNOSIS AND PATIENT-REPORTED OUTCOMES: RESULTS FROM THE EUROPEAN MAP OF AXIAL SPONDYLOARTHRITIS (EMAS)

P007

V. Fucci¹, M. Garrido Cumbreira², D. Poddubnyy³, L. Gossec⁴, R. Mahapatra⁵, C. Bundy⁶, S. Makr⁷, S. Sanz Gómez², L. Christen⁸, C.J. Delgado Dominguez², V. Navarro Compán⁹

¹Medical Department Novartis Farma, Origgio Varese; ²Health & Territory Research (HTR) Universidad de Sevilla, Spain;

³Charité Universitätsmedizin Berlin, Germany; ⁴Sorbonne Université, Paris, France; ⁵Axial Spondyloarthritis International Federation (ASIF), Londra, United Kingdom; ⁶Cardiff University, Cardiff, United Kingdom; ⁷Cyprus League Against Rheumatism, Nicosia, Cyprus;

⁸Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁹IdiPAZ University Hospital La Paz, Madrid, Spain

Objectives. Growing evidence of similarities in male-female prevalence of axial spondyloarthritis (axSpA) has stimulated the need to evaluate gender differences in patient experiences. The aim was to evaluate gender differences in diagnostic journey, disease-characteristics and patient-reported outcomes (PROs) in axSpA patients.

Methods. Data from 2846 unselected patients of the European Map of Axial Spondyloarthritis (EMAS) through an online survey (2017-2018) across 13 countries were analysed. So-

cio- demographic characteristics, diagnosis, disease-characteristics, and PROs [BASDAI (0-10), spinal stiffness (3-12), functional limitation (0-54) and psychological distress (0-12, GHQ-12)] were compared between genders. χ^2 (for categorical variables) and Student-t (for continuous variables) were employed.

Results. 1,746 (61.3%) females participated in the EMAS, with homogeneous gender distribution across most countries (Fig. 1). Compared to males, females reported longer diagnos-

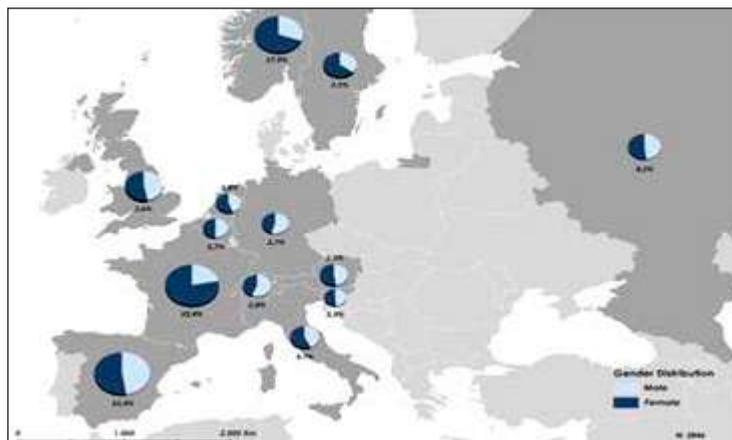


Figure 1 - Countries' sample distribution stratified by gender (N: 2846).

Table I - Disease characteristics by gender (N: 2846, unless specified).

	Men (n: 1100) (mean \pm SD or %)	Women (n: 1746) (mean \pm SD or %)	p value
Age at onset of first symptoms, n: 2721	27.0 \pm 11.8	26.4 \pm 10.7	0.342
Age at diagnosis, n: 2722	32.6 \pm 12.2	34.4 \pm 10.9	<0.001
Diagnostic delay, n: 2652	6.1 \pm 7.4	8.2 \pm 8.9	<0.001
Disease Duration, n: 2716	18.9 \pm 13.3	16.1 \pm 11.7	<0.001
HCP seen before diagnosis			
- General practitioner	822 (74.7)	1434 (82.1)	<0.001
- Orthopaedic specialist	377 (34.3)	557 (31.9)	0.190
- Physiotherapist	380 (34.5)	865 (49.5)	<0.001
- Osteopath, n: 2166	103 (13.3)	339 (24.4)	<0.001
- Other, n: 2220	135 (14.0)	233 (18.5)	0.005
Family history of axSpA (yes), n: 2244	291 (33.5)	584 (42.5)	<0.001
HLA-B27 (positive), n: 1799	497 (80.2)	786 (66.7)	<0.001
Uveitis (yes), n: 2096	199 (25.2)	270 (20.7)	0.023
IBD (yes), n: 2096	113 (14.3)	181 (13.9)	0.688

Table II - PROs by (N: 2846, unless specified).

	Men (n: 1100) (mean \pm SD or %)	Women (n: 1746) (mean \pm SD or %)	p value
BASDAI, (0-10) n: 2584	5.1 \pm 2.0	5.7 \pm 1.9	<0.001
- Fatigue, n: 2636	5.7 \pm 2.4	6.6 \pm 2.2	<0.001
- Neck, back or hip pain, n: 2636	5.6 \pm 2.4	6.2 \pm 2.2	<0.001
- Pain other than neck, back or hip, n: 2636	4.3 \pm 2.7	4.9 \pm 2.6	<0.001
- Discomfort to touch or pressure, n: 2636	4.5 \pm 2.7	5.6 \pm 2.6	<0.001
- Morning stiffness level, n: 2636	5.3 \pm 2.6	5.9 \pm 2.6	<0.001
- Morning stiffness duration, n: 2584	4.5 \pm 2.8	4.7 \pm 2.8	0.070
Stiffness, (3-12) n: 2707	7.7 \pm 2.6	7.8 \pm 2.4	0.107
Functional Limitation, (0-54) n: 2771	19.1 \pm 16.7	21.2 \pm 16.0	<0.001
GHQ-12 \geq 3, n: 2640	564 (55.4)	1060 (65.4)	<0.001
Anxiety	243 (30.6)	566 (43.3)	<0.001
Depression	238 (30.1)	472 (36.1)	<0.001

tic delay (6.1 \pm 7.4 vs 8.2 \pm 8.9; p<0.001), more visits to physiotherapists (34.5% vs 49.5%; p<0.001) and osteopaths (13.3% vs 24.4%; p<0.001) before being diagnosed (Table I), higher disease activity in all BASDAI items and greater functional limitation, psychological distress and self-reported anxiety and depression (Table I).

Conclusion. Important gender differences are observed in

axSpA such as a longer patient journey to diagnosis, poorer PROs, and greater psychological burden in females. These results point to unmet needs in females with axSpA, requiring particular attention.

Keywords: Gender differences, European map, Axial spondyloarthritis.

BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH AXIAL AND PERIPHERAL SPONDYLOARTHRITIS FROM THE ITALIAN PROSPECTIVE SIRENA STUDY P008

M.M. Luchetti¹, S. De Vita², A. Zabotti², C.F. Selmi³, R. Ramonda⁴, R.D. Grembiale⁵, L. Dagna⁶, S. D'Angelo⁷, G. Cafaro⁸, M. Felicetti⁴, S. Marelli⁹, D. Frigerio⁹, E.G. Favalli¹⁰

¹Clinica Medica, Università Politecnica delle Marche & Azienda Ospedaliera Universitaria Ospedali Riuniti di Ancona;

²Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Specialistica, A.S.U. Friuli Centrale, Udine; ³U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, IRCCS Istituto Clinico Humanitas, Rozzano (MI) ed Humanitas University, Rozzano (MI); ⁴U.O.C. Reumatologia,

Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova; ⁵Rheumatology Research Unit, Dipartimento di Scienze della Salute, Università Magna Graecia, Catanzaro; ⁶U.O. Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁷Dipartimento Regionale di Reumatologia, AOR San Carlo, Potenza; ⁸Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ⁹Medical Affairs Department, Immunology, Janssen-Cilag SpA, Cologno Monzese (MI);

¹⁰Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Background. SIRENA is an Italian, prospective Registry including patients diagnosed with Spondyloarthritis (SpA) according to ASAS criteria, and naïve to conventional, targeted synthetic and biological DMARDs for SpA. At inclusion, patients were classified by clinical judgement as having predominant axial (AxSpA) or mainly peripheral manifestations (pSpA).

Objective. To describe baseline data, descriptively evaluated in AxSpA and pSpA, of subjects included in the SIRENA Registry from June 2017 to June 2019.

Methods. Data on demographic and clinical characteristics were prospectively collected at baseline and every 6 months up to 2 years of follow-up.

Results. 350 patients were enrolled in 23 Italian centers: 123 (35.1%) AxSpA and 227 (64.9%) pSpA. AxSpA patients were younger (median age 44 vs. 53 years); about 1/5 of the subjects in both groups were obese (Table I). 87.2% of pSpA vs 62.6% of AxSpA patients reported at least 1 comorbidity: cardiometabolic disorders were more common in pSpA (33%), whereas

Table I - Baseline patients' characteristics.

	AxSpA (n=123)	pSpA (n=227)
Age (years), median (min-max)	44 (20 – 80)	53 (19 – 83)
Men, n (%)	58 (47.5)	118 (52)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	25.2 (4.8)	25.5 (4.3)
BMI categories, n (%)		
Obese	24 (20.3)	37 (17.4)
Overweight	23 (19.5)	47 (22.2)
Under/normal weight	71 (60.2)	128 (60.4)
Patients with at least 1 comorbidity, n (%)	77 (62.6)	198 (87.2)
Type of comorbidities*, n (%)		
Cardiometabolic	23 (18.7)	75 (33.0)
Hypertension	23 (18.7)	64 (28.2)
Dyslipidemia	19 (15.4)	29 (12.8)
Diabetes	7 (5.7)	16 (7.0)
MetS	6 (4.9)	14 (6.2)
Gastrointestinal	23 (18.7)	30 (13.2)
Endocrine disease	10 (8.1)	24 (10.6)
Depression/Anxiety	16 (13.0)	6 (2.6)
Osteoporosis	6 (4.9)	10 (4.4)
Infections	5 (4.1)	7 (3.1)
Malignancies	0 (0)	8 (3.5)

Abbreviations: AxSpA, axial Spondyloarthritis; BMI, body mass index; MetS, metabolic syndrome; pSpA, peripheral Spondyloarthritis.

* Reported by >3% of patients; a patient could report one or more comorbidities.

Table II - SpA diagnosis.

	AxSpA (n=123)	pSpA (n=227)
New diagnosis, n (%)	72 (58.5)	175 (77.1)
Time from symptoms to diagnosis (months)*, median (range)	36 (3-360)	24 (1-324)
Type of SpA, n (%)		
Ankylosing spondylitis	60 (48.8)	2 (0.9)
Arthritis with inflammatory bowel disease	11 (8.9)	12 (5.3)
Non-radiographic AX SpA	24 (19.5)	1 (0.4)
Psoriatic arthritis	9 (7.3)	194 (85.5)
Undifferentiated SpA	19 (15.5)	18 (7.9)
HLA-B27 positive, n/tot assessed (%)	36/75 (48.0)	3/38 (7.9)

Abbreviations: AxSpA, axial Spondyloarthritis; BMI, body mass index; HLA-B27, Human Leukocyte Antigen – B27; pSpA, peripheral Spondyloarthritis.

*Among 81 AxSpA and 125 pSpA patients with diagnosis after ≥1 month from symptom onset.

Table III - Baseline clinical assessment and treatment choice.

	AxSpA (n=123)	pSpA (n=227)
Clinical assessment		
CRP (mg/dl), mean (SD)	1.1 (1.6)	1.0 (1.9)
SJC66, mean (SD)	3.9 (11.6)	2.6 (3.7)
TJC68, mean (SD)	5.8 (11.6)	6.8 (8.3)
VAS, mean (SD) [range: 0-100]		
PhGA score	50.2 (28.6)	45.4 (25.9)
Joint score	37.6 (32.7)	43.4 (36.6)
Skin score	7.4 (17.2)	17.1 (22.6)
Psoriasis, n (%)	26 (21.2)	148 (65.2)
Dactylitis, n/tot assessed (%)	9/51 (17.6)	37/152 (24.3)
Number of digits affected, mean – median	8.4 – 12.0	1.8 – 1.0
Enthesitis, n/tot assessed (%)	42/82 (51.2)	76/190 (40.0)
MASES score, mean – median	4.3 – 2.0	3.1 – 2.0
Nail lesions, n/tot assessed (%)	6/35 (17.1)	60/169 (35.5)
Number of nails with PsA, mean – median	13.0 – 10.0	6.7 – 4.0
Fibromyalgia, n (%)	7 (5.7)	7 (3.1)
In AxSpA		
ASDAS-CRP ^a , mean (SD)	3.1 (1.3)	
ASDAS-CRP categories ^a , n (%)		
Very high disease activity	31 (28.2)	
High disease activity	56 (50.9)	-
Moderate disease activity	15 (13.6)	
Inactive disease	8 (7.3)	
In pSpA		
DAS28 ^a , mean (SD)		3.6 (1.2)
DAS28 categories ^a , n (%)		
High disease activity		25 (13.3)
Moderate disease activity	-	85 (45.2)
Low disease activity		31 (16.5)
Remission		47 (25.0)
DAPSA ^a , mean (SD)		22.5 (17.1)
DAPSA categories ^a , n (%)		
High disease activity		17 (7.8)
Moderate disease activity		86 (44.6)
Low disease activity		83 (43.0)
Remission		9 (4.7)
Treatment choice^a, n (%)		
NSAIDs	16 (15.4)	23 (11.6)
NSAIDs + paracetamol	0 (0.0)	2 (1.0)
Biological DMARDs	74 (71.2)	41 (20.6)
Biological DMARDs + conventional DMARDs	6 (5.8)	13 (6.5)
Conventional DMARDs	7 (6.7)	110 (55.3)
Targeted DMARDs	0 (0)	9 (4.5)
Paracetamol	1 (1.0)	1 (0.5)

Abbreviations: ASDAS-CRP, Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score with C-reactive protein; AxSpA, axial Spondyloarthritis; CRP, C-reactive protein; DAPSA, disease activity in psoriatic arthritis; DAS28, disease activity score-28; DMARD, disease-modifying antirheumatic drug; MASES, Maastricht Ankylosing Spondylitis Enthesitis Score; NSAID, Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs; PhGA, physician global assessment; pSpA, peripheral Spondyloarthritis; SJC66, swollen joint count in 66 joints; TJC68, tender joint count in 68 joints; VAS, visual analogue scale.

^a The sum does not add up to the total because of missing values.

depression (13%) and gastrointestinal diseases (18.7%) in AxSpA. 58.5% of AxSpA and 77% of pSpA patients had newly diagnosed SpA (Table II). Time from symptom onset to diagnosis was higher in AxSpA than in pSpA (median 36 vs 24 months). In pSpA, 85.5% had psoriatic arthritis whereas ankylosing spondylitis (48.8%-68% of them HLA-B27 positive) was the most common SpA type in AxSpA. The most frequently referred first symptoms were inflammatory back pain (79.7%) in AxSpA; arthritis (67.8%), psoriasis (skin: 33.9%, nail: 10.6%), enthesitis (24.7%, heel enthesitis: 7.1%) and dactylitis (18.5%) in pSpA. As for baseline clinical evaluation (Table III), pSpA patients had more psoriasis (65.2% vs 21.1%) and, accordingly, higher skin VAS score (mean 17.1 vs 7.4). More pSpA patients had nail psoriasis and dactylitis while AxSpA had more enthesitis, but the severity of the three manifestations was higher in AxSpA (dactylitis; mean n. of digits affected 8.4 in AxSpA vs 1.8 in pSpA; enthesitis: mean MASES score 4.3 in AxSpA vs 3.1 in pSpA; nails psoriasis: mean n. of nails affected 13.0 in AxSpA vs 6.7 in pSpA). About 80% of AxSpA patients had high-to-very high disease activity by ASDAS-CRP, while most pSpA patients had low-to-moderate disease activity (low: 16.5% by DAS28 and 43% by DAPSA; moderate: 45.2% by DAS28 and 44.6% by DAPSA) or were in remission (25% by DAS28 and 4.7% by DAPSA). At baseline, the most common choice of treatment was biological DMARDs (71.2%) in AxSpA; conventional DMARDs (55.3%), followed by biological DMARDs (20.6%), in pSpA patients.

Conclusions. SIRENA real world data confirm relevant differences between AxSpA and pSpA patients in terms of disease presentation, baseline clinical evaluations, comorbidities and treatment choice, in a cohort of SpA patients that could be considered “mild” being naïve to any DMARDs for SpA.

Keywords: Psoriatic arthritis, Spondyloarthritis, Registry.

STUDIO DI RELIABILITY: VALUTAZIONE DI IMMAGINI RM DI ARTICOLAZIONI SACROILIACHE IN PAZIENTI AFFETTI DA DOLORE AL RACHIDE DI TIPO INFIAMMATORIO E SOSPETTA SPONDILOARTRITE ASSIALE

P009

I. Giovannini¹, A. Zabotti¹, G. Zancan², S. Zandonella Callegher¹, L. Quartuccio¹, C. Ciccò³, C. Zuiani², R. Girometti², S. De Vita¹, L. Cereser²

¹Clinica di Reumatologia, ASUFC, Udine; ²Istituto di Radiologia, ASUFC, Udine; ³Dipartimento di Diagnostica per Immagini e Radiologia Interventistica, IRCCS Sacro Cuore Don Calabria, Negrar

Scopo del lavoro. Nel 2019 è stato eseguito un aggiornamento delle definizioni delle lesioni sacroiliache in risonanza magnetica nucleare (RM) in soggetti affetti da spondiloartrite sieronegativa (SpA) ed ulteriori studi sono stati avviati per valutare la loro utilità e riproducibilità per diagnosi, classificazione e prognosi di SpA. Scopo principale del lavoro è la valutazione di intra- ed inter-rater reliability della definizione di sacroileite attiva secondo ASAS (Assessment of Spondylo Arthritis international Society) in pazienti affetti da inflammatory back pain (IBP, Tabella I), e sottoposti a risonanza magnetica (RM) delle articolazioni sacroiliache per sospetta spondiloartrite assiale (axSpA). Come obiettivo secondario, sono state valutate anche la intra- ed inter-rater reliability delle lesioni indicanti attività infiammatoria secondo ASAS.

Materiali e Metodi. Sono stati retrospettivamente raccolti 105 pazienti consecutivi con IBP e sospetta SpA sottoposti a RM delle articolazioni sacroiliache. Tutte le RM erano state eseguite con strumentazione a 1,5 Tesla (Magnetom Avanto, Siemens Medical System, Erlangen, Germany) utilizzando una bobina di superficie a 32 canali. Due diversi medici radiologi (con almeno 10 anni di esperienza) in due distinte ed indipendenti sessioni di lettura hanno valutato la prevalenza di sacroileite attiva secondo ASAS e i segni di attività infiam-

matoria secondo ASAS (Tabella II). La prevalence-adjusted bias-adjusted kappa (PABAK) è stata utilizzata per valutare la intra- ed inter-rater reliability tra lettori. È stato inoltre utilizzato il test di McNemar per verificare se vi fosse differenza significativa fra i giudizi di positività RM per sacroileite attiva su base sia intra- che inter-lettore.

Risultati. La prevalenza di RM positive per sacroileite attiva secondo ASAS è stata del 24-25% nel primo set di letture e del 27-28% nel secondo set, senza differenze statisticamente significative su base sia intra- che inter-lettore ($p>0,99$). Nella valutazione di sacroileite attiva secondo ASAS, abbiamo riscontrato una sostanziale intra- ed inter-rater reliability in entrambe le letture (PABAK 0.70-0.77 e 0.71-0.64, rispettivamente). Non sono state rilevate differenze statisticamente significative nella diagnosi tra valutatori ($p>0,99$ per entrambe le letture). La intra- ed inter-rater reliability per le lesioni infiammatorie variava da moderata a quasi completa (Tabella III).

Conclusioni. Nella nostra coorte, la sostanziale intra- ed inter-rater reliability riscontrata nella valutazione di sacroileite attiva secondo ASAS ne supporta l'utilizzo per scopi diagnostici e classificativi.

Keywords: Reliability, Sacroileite, Criteri ASAS.

Tabella I - Inflammatory Back Pain (IBP): parametri secondo gli esperti.

Parametro	Criterio
1	Età d'esordio < 40 anni
2	Esordio insidioso
3	Miglioramento con esercizio e attività fisica
4	Nessun miglioramento con il riposo
5	Dolore notturno (con miglioramento ai rialzarsi)

Sieper J et al, Ann Rheum Dis 2009 Jun;68(6):784-8

Tabella II - Segni di attività infiammatoria secondo ASAS.

Segni di attività infiammatoria
Edema subcondrale del midollo osseo
Capsulite
Enhancement dello spazio articolare (ex sinovite)
Infiammazione al sito di erosione
Entesite
Liquido nello spazio articolare

Rudwaleit M et al, Ann Rheum Dis 2009;68:1520-1527

Tabella III - Intra-rater ed inter-rater reliability.

Intra-rater reliability of the ASAS definition of "positive MRI" and of inflammatory activity signs.	Rater 1	Rater 2
	PABAK (%C.I.)	PABAK (%C.I.)
ASAS-positive MRI	0.77 (0.61-0.93)	0.70 (0.52-0.88)
Subchondral bone marrow edema	0.75 (0.63-0.88)	0.71 (0.57-0.86)
Inflammation at the site of erosion	0.49 (0.20-0.77)	0.68 (0.45-0.91)
Capsulitis	0.89 (0.28-1)	0.90 (0.63-1.00)
Joint fluid	0.79 (0.59-0.99)	0.98 (0.87-1.00)
Enthesitis	0.64 (0.38-0.89)	0.92 (0.69-1.00)
Inter-rater reliability of the ASAS definition of "positive MRI" and of inflammatory activity signs.	1st READING	2nd READING
	PABAK (%C.I.)	PABAK (%C.I.)
ASAS-positive MRI	0.71 (0.53-0.90)	0.64 (0.45-0.82)
Subchondral bone marrow edema	0.52 (0.36-0.69)	0.56 (0.40-0.73)
Inflammation at the site of erosion	0.54 (0.25-0.84)	0.54 (0.29-0.79)
Capsulitis	0.83 (0.38-1)	0.89 (0.47-1.00)
Joint fluid	0.70 (0.42-0.97)	0.81 (0.57-1.00)
Enthesitis	0.56 (0.23-0.89)	0.66 (0.33-0.98)

IMPROVVISA INSORGENZA DI SPONDILITE CERVICALE IN UNA PAZIENTE CON ARTRITE PSORIASICA PERIFERICA IN TRATTAMENTO CON ETANERCEPT E REMISSIONE STABILE DI MALATTIA: PRONTA RISPOSTA CLINICO-RADIOLOGICA ALLO SWITCH AD ADALIMUMAB **P010**

C. Arcuri, M.C. Miceli, L. Bruno, G. Provenzano

U.O. Reumatologia Villa Sofia Cervello, Palermo; U.O. Radiologia Villa Sofia Cervello, Palermo

La artrite psoriasica (AP) è una malattia eterogenea caratterizzata da diversi subsets di coinvolgimento articolare che possono mutare nel tempo. L'interessamento del rachide cervicale è piuttosto comune e sembra correlato a lunga durata di malattia, elevata attività di malattia nei primi cinque anni, presenza di coinvolgimento periferico.

Descriviamo il caso di una paziente (pz) affetta da AP ed oligoartrite periferica in remissione stabile di lunga durata con Etanercept (ETA) che ha sviluppato un'artrite del tratto cervicale con edema osseo del processo odontoideo e precoce instabilità atlo-assiale ed è risultata responsiva allo switch ad altro anti-TNF Adalimumab (ADA).

Una pz di 62 anni con storia di psoriasi da oltre 15 anni e successiva comparsa di artrite a polsi e ginocchia si presentò alla nostra osservazione per la prima volta nel 2012. Fu posta diagnosi di AP e avviata terapia con methotrexate poi sospesa per inefficacia e parziale intolleranza. Nel 2013 fu iniziata monoterapia con ETA (50 mg/settimana) con rapida e duratura remissione sia cutanea che articolare. Nel febbraio 2019, ad una visita ambulatoriale di follow up la pz lamentava dolore infiammatorio cervicale comparso improvvisamente, accompagnato da rigidità mattutina e limitazione nei movimenti di rotazione, poco responsivo ai FANS, associato a VES 1 h 77 mm e PCR 12 mg/l, in assenza di febbre, manifestazioni neurologiche, segni di artrite periferica o entesite. Alle sequenze T2-STIR della RMN del tratto cervicale si evidenziava iper-

intensità di segnale del processo odontoideo ed ispessimento del legamento trasverso attorno all'articolazione atlo-epistrotica, ad indicare edema osseo del dente con associata sinovite. La TC non evidenziava erosioni ma una distanza atlanto-dente anteriore di 5,6 mm e posteriore (PADI) di 13,4 mm. Da notare che un PADI <14 mm è predittore di compressione della corda midollare.

Tre mesi dopo, per la persistenza di dolore cervicale severo la non risposta alla terapia con FANS, veniva sospeso ETA ed iniziato ADA 40 mg ogni due settimane. Dopo un mese di terapia con ADA, il dolore cervicale si era notevolmente ridotto, con successiva remissione (a due mesi dall'inizio di ADA), recupero nei movimenti di rotazione cervicale bilaterale e normalizzazione di VES e PCR. Al follow up di sei mesi la RMN di controllo mostrava la scomparsa di edema osseo del processo odontoideo e normalità di segnale alle sequenze STIR pesate. La pz attualmente è in terapia con ADA con remissione clinica persistente.

Questo caso clinico conferma che la AP sia una malattia eterogenea per la quale è necessario un approccio multidisciplinare ed un trattamento individualizzato per il raggiungimento della remissione. L'ottima risposta osservata nella nostra pz allo switch ad un secondo anti-TNF conferma la validità di questo approccio terapeutico.

Keywords: *Spondilite cervicale Ap.*

IMPACT OF GENDER AND COMORBIDITIES IN ENTEROPATHIC SPONDYLOARTHRITIS: OBSERVATIONAL STUDY FROM A MONOCENTRIC COHORT

P011

A. D'Antonio, M.S. Chimenti, P. Conigliaro, P. Triggianese, S. Ferrigno, M. Ferraioli, L. Biancone, R. Perricone
 Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Objective. Enteropathic Spondyloarthritis (ESpA) belongs to Spondyloarthritis group (SpA) typically associated with IBD. SpA are divided into axial (ax) or peripheral disease. Aim of this study was to determine whether gender and comorbidities could lead to different TNF-inhibitors (TNFi) response rate in ESpA patients.

Methods. ESpA patients treated with TNFi [adalimumab (ADA) or infliximab (IFX)] were retrospectively evaluated (November 2017-October 2019) and divided according to gender. TNFi treatments line/s, reasons of discontinuations and effectiveness were assessed at baseline (T0), 6 (T6), 12 (T12), and 24 (T24) treatment months. Patients failure to >2 TNFi were considered as multifailure. Statistical analyses were performed using chi square/Fisher tests and variance analysis (SPSS software).

Results. Data from 297 ESpA patients were evaluated. 120 patients (males 35.8%; females 64.2%) were treated with TNFi. Clinical and laboratory characteristics are summarized in Table I. Hypertension and haematologic diseases were more prevalent in men than women (25% vs 9%, $p=0.01$; 11.6% vs 1.3%, $p=0.02$, respectively). Thyreopathy and psychiatric disorders were present more frequently in females than males (11.7% vs 0%, $p=0.02$; 16.9% vs 4.6%, $p=0.04$, respectively). No differences were observed between gender and the following variables: BMI, smoke, disease duration, HLAB27 positivity and extra-articular manifestations. A total of 202 TNFi treatments (50.9% ADA and 24.3% IFX) were evaluated in 120 patients [74 treatments (36.6%) in 43 men; 128 treatments (63.4%) in 77 women]. Higher prevalence of failure was observed in women than in men (67.2% vs 39.2%, $p=0.0005$). Moreover, women with psychiatric disorders ($n=13$) underwent more lines of treatments than men ($n=2$) (16.8% vs 4.6% $p=0.01$, OR=4). Men with hypertension ($n=17$) were more multifailure than women ($n=7$) (25.6% vs 16.3, $p=0.001$, OR=3). No other gender differences were found. At T6, 7.5% of patients had acute adverse reaction (88.9% IFX); at T12, 14.2% of patients had IBD inefficacy. At T24, secondary inefficacy on IBD and/or SpA was the main cause of TNFi discontinuation compared with other causes (58.4% vs 41.6%; $p=0.04$), mostly in women (40% vs 20%; $p=0.04$). Analyzing TNFi effectiveness, CRP and HAQ improvement was noted at T6 ($p=0.024$ and 0.036 , respectively), as ASDAS-CRP and BASDAI ($p=0.02$ and $p=0.013$, respectively) and maintained at T12 and T24. At T24 men showed a greater improvement of CRP values and BASDAI compared with women ($p=0.036$ and $p=0.04$, respectively).

Conclusions. Our data highlight that TNFi response can be influenced by gender and gender-related comorbidities. Accordingly, gender represents a major challenge for a tailored management of ESpA patients.

Keywords: ESpA, Gender, TNFi failure.

Table 1 - Clinical and laboratory baseline (T0) characteristics of ESpA patients treated with TNFi.

	Women N=77	Men N=43
Age (years)	44.5±14.5	42.9±11.9
Duration of ESpA (months)	81±75.13	85.46±77.09
IBD duration (months)	187.35±112.9	219.35±123.5
Diagnostic delay of ESpA (months)	43±65.4	75.71±122
Peripheral ESpA	42/54.5	17/39.5
Axial ESpA	35/45.5	26/60.5
CD (n / %)	48/62.3	33/76.4
UC (n / %)	29/37.7	10/23.6
Family history (n%)	17/22	7/16.3
Appendectomy (n%)	25/32.5	10/23.3
Smokers (n%)	19/24.7	12/27.9
BMI	23.7±3.9	24.8±3.7
HLAB27 positivity (n%)	8/10.4	4/9.3
Extra-articular manifestations (n%)	34/44.2	17/39.5
Comorbidities (n%)	32/41.6	21/48.8
TNFi treatments: biologic-native	50/64.9*	16/37.2
ADA treatments: biologic-native	68/53.1	35/47.3
second-third line	32/74.1	17/48.6
IFX treatments: biologic-native	25/36.9	18/51.4
second line	46/35.9	32/43.2
IFX treatments: biologic-native	35/76.1	26/21.3
second line	11/23.9	6/18.7
ESR (mm/h)	26.3±25.1	28.1±23.1
CRP (mg/dL)	0.7±1.1	1.12±1.4
VAS pain (0-10)	5±2.53	4±3
(PG)-VAS (0-10)	5±2.4	4.6±2.4
ASDAS-CRP	2.6±0.9	3.7±6.5
BASDAI	5.28±2.2	3.85±2.34
BASFI	3.8±8.5	1.9±2.1
HAQ-S	1.9±8.2	0.5±0.5

Data are expressed as mean ± SD. * Women versus men ESpA. Enteropathic Spondyloarthritis; IBD: inflammatory bowel disease; CD: Crohn's disease; UC: Ulcerative colitis; BMI: body mass index; TNFi: tumor necrosis factor inhibitor; ADA: Adalimumab; IFX: Infliximab; CRP: C-reactive protein; ESR: erythrocyte sedimentation rate; VAS: Visual Analog Scale; PG: patient global; ASDAS: ankylosing spondylitis disease activity score; BASDAI: bath ankylosing spondylitis disease activity index; BASFI: bath ankylosing spondylitis functional index; HAQ-S: health assessment questionnaire for SpA.

ECOGRAFIA POWER DOPPLER ED ANALISI DELL'ONDA SPETTRALE DOPPLER IN PAZIENTI CON DOLORE LOMBARE INFIAMMATORIO SOSPETTO PER SACROILEITE ATTIVA: COMPARAZIONE CON RISONANZA MAGNETICA COME GOLD STANDARD P012

P. Falsetti, E. Conticini, C. Baldi, M. Bardelli, S. Gentileschi, J. Sota, R. D'Alessandro, S.G. Al Khayyat, L. Cantarini, B. Frediani

U.O.C. Reumatologia, Università di Siena

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento infiammatorio delle articolazioni sacroiliache (SIJs) è caratteristico delle Spondiloartriti (SpA) e la Risonanza Magnetica (MRI) è riconosciuta metodica diagnostica d'elezione nei criteri Assessment of SpA International Society (ASAS) per la sacroileite. L'ecografia Color Doppler (CDUS), Power Doppler (PDUS) e l'analisi dell'onda spettrale Doppler (SWA) con e senza mezzi di contrasto, sono state utilizzate per la diagnosi e il follow-up della sacroileite con risultati non conclusivi. Scopo del nostro studio era di valutare con PDUS e SWA in CDUS le SIJs di pazienti con recente esordio di dolore lombare infiammatorio (IBP) sospetto sacroileitico, di descrivere i flussi sacroiliaci con SWA, e di correlare i dati ecografici con le caratteristiche cliniche e con la eventuale presenza di edema midollare osseo (BME) in MRI successiva.

Materiali e Metodi. 42 pazienti consecutivi (32 femmine e 10 maschi, età media 46,8 anni) con IBP sono stati sottoposti ad esame ecografico con sonda convex 1-8 MHz (MyLab Twice Esaote) mediante PDUS (stadiazione del flusso in SIJ in 3 gradi: 0= assente, 1= un vaso arterioso, 2= più di un vaso arterioso) e SWA in CDUS (calcolando l'indice di Resistenza RI medio), e successiva MRI per ricercare BME indicativo di sacroileite attiva.

Risultati. Segnali PDUS erano presenti in 34 pazienti e 62 SIJs. In 29 pazienti e 56 SIJs era presente BME alla MRI. Una diagnosi successiva di SpA fu ottenuta in 32 pazienti

(30 SpA assiale, 2 SpA periferica). Segnali PDUS erano più frequenti nelle diagnosi finali di SpA ($p<0.0001$) e con più elevato grading ($p=0.0304$). Il grading PDUS correlava con il grading BME di MRI ($r=0.740$, $p=0.0001$) e con ASDAS ($r=0.6257$, $p=0.0004$), ma non con i reattanti della flogosi né con i dati antropometrici. Il valore RI medio nelle sacroileiti attive era di 0.60, mentre di 0.73 nei pazienti negativi per BME ($p<0.0001$). Il cut-off di RI più inclusivo risultava $RI<0.70$ (valore predittivo positivo PPV 94%, accuratezza 90%, $p=0.0001$). Il migliore rapporto di verosimiglianza (LR positivo, 5.471) per discernere casi realmente patologici era ottenuto per valori di $RI<0.60$ (PPV 96%).

Conclusioni. PDUS con SWA delle SIJs sembra essere utile come iniziale esame in pazienti con IBP, dimostrando una buona accuratezza nella diagnosi di sacroileite attiva in confronto con MRI. La presenza di segnali PDUS nelle SIJs correla con lo score clinimetrico ASDAS ma non con i singoli reattanti della flogosi né con i dati antropometrici. La presenza di flussi intrarticolari nelle SIJs (soprattutto più di un vaso arterioso) con bassi valori di RI (<0.60) sono altamente indicativi per sacroileite attiva. In caso di controindicazioni all'esecuzione di MRI, l'ecografia con PDUS e SWA potrebbe costituire un esame alternativo per la diagnosi di sacroileite attiva.

Keywords: Ecografia doppler, Sacroileite, Risonanza magnetica.

PROGETTO DER-RE-GA (DERMATOLOGIA-REUMATOLOGIA-GASTROENTEROLOGIA). VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE DEI PAZIENTI AFFETTI DA POLIARTRALGIE E/O LOMBALGIA IN CORSO DI PSORIASI E MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI: ANALISI DELLA VALENZA CLINICA DELL'AMBULATORIO CONGIUNTO

P013

F. Bobbio Pallavicini¹, L. De Stefano¹, C. Mengoli¹, V. Brazzelli¹, S. Bugatti^{1,2}, C. Montecucco^{1,2}

¹Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Università degli Studi di Pavia

Scopo del lavoro. Negli ultimi anni, con evidenza clinica sempre più marcata, si è imposta la necessità di una valutazione multidisciplinare dei pazienti che presentano patologie immunomediate potenzialmente in grado di coinvolgere diversi apparati tra cui cute, apparato muscolo-scheletrico e tratto gastro-enterico, come accade in corso di psoriasi, malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) e artriti sieronegative. Tutto ciò al fine di ottenere una diagnosi precoce dei diversi interessamenti di organo e di impostare o modulare il trattamento secondo il concetto di medicina di precisione. Il progetto DER-RE-GA si pone pertanto l'obiettivo di valutare la valenza dell'approccio multidisciplinare in questa tipologia di pazienti in termini di:

- 1) nuove diagnosi di malattie reumatiche;
- 2) modificazione terapeutica;
- 3) outcome clinico dei pazienti.

Materiali e Metodi. Da gennaio 2019 a gennaio 2020 sono stati valutati in ambito multidisciplinare (ambulatorio DER-RE-GA) su indicazione specialistica gastroenterologica e/o dermatologica 94 pazienti consecutivi inviati secondo criteri definiti come presenza di artralgie, artromialgie e/o lombalgia infiammatoria, positività auto-anticorpali in corso di manifestazioni cutanee o IBD. Riportiamo dati preliminari relativi ai primi 9 mesi di attività ambulatoriale volti a valutare le nuove diagnosi reumatologiche condizionanti eventuali modificazioni terapeutiche concordate multidisciplinariamente.

Risultati. Sono stati valutati un totale di 50 pazienti di cui

62% F con età media di 50,02 aa (range 16-79 aa). I pazienti inclusi nello studio erano affetti da psoriasi nel 38%, da IBD nel 46%, psoriasi ed IBD 2%, da altre patologie nel 14% dei casi. I pazienti presentavano: artralgie nel 40%, artromialgie nel 20%, lombalgia nel 18%, artralgie + lombalgia nel 6%, positività auto-anticorpali + altri sintomi nel 16%. La valutazione clinica dei pazienti associata e indagini di imaging se rese necessarie secondo Good Clinical Practice (ecografia articolare e delle entesi, RMN lombare ed Rx dei distretti articolari) hanno permesso di porre nuova diagnosi di artrite periferica e/o spondiloartrite in circa il 30% dei pazienti valutati (9 pazienti affetti da IBD e 6 affetti da psoriasi), di artrosi primaria delle mani o spondiloartrosi nel 26%, di sd fibromilagica nel 14%, nel 12% veniva modificata la terapia in atto per scarso controllo di artrite già nota, nel 18% si poneva diagnosi di altre patologie o non si riscontavano criteri per patologie reumatiche, mentre sono state effettuate modificazioni terapeutiche in relazione alla diagnosi di artrite nel 30% dei pazienti sia con avvio di csDMARDs, che di bDMARDs.

Conclusioni. I risultati ottenuti, anche se preliminari, evidenziano come la valutazione multidisciplinare quando richiesta in pazienti selezionati porti a nuove diagnosi di artrite o di altra patologia reumatologica in una significativa percentuale di pazienti, con conseguente ottimizzazione terapeutica e miglioramento dell'outcome del paziente.

Keywords: Psoriasi, IBD, Artriti sieronegative.

L'ANGIOGENESI NELL'ARTRITE PSORIASICA: RELAZIONE TRA CLINICA E MARKER SIEROLOGICI

P014

M. Fabbroni, S. Gentileschi, M. Bardelli, C. Baldi, A. Vitale, S. Lorenzini, L. Cantarini, B. Frediani

U.O.C. Reumatologia, Scienze Mediche Chirurgiche e Neuroscienze, Siena

Scopo del lavoro. L'angiogenesi e il TNF alpha svolgono un ruolo cruciale nella fisiopatologia dell'artrite psoriasica (ARPs). Lo scopo del nostro lavoro era quello di studiare il ruolo di alcuni marcatori angiogenetici e dell'IL17 nell'ARPs correlandoli con gli aspetti videocapillaroscopici durante la terapia con anti-TNF alpha.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi con ARPs attiva, trattati in prima linea biologica con etanercept 50 mg/settimana e monitorati per almeno un anno rilevando i livelli sierici di IL17, VEGF, endotelina-1 e endostatina mediante ELISA. I pazienti sono stati sottoposti a videocapillaroscopia periungueale alle mani con misurazione qualitativa e semiquantitativa dei parametri utilizzando il software del dispositivo Videocap 3.0. Sono state usate statistiche descrittive per le variabili quantitative e sono stati eseguiti confronti a coppie mediante T-test non accoppiati per dati parametrici e test Mann-Whitney per dati non parametrici. Le correlazioni sono state calcolate utilizzando il test di Spearman o il test di Pearson quando opportuno. La significatività è stata definita come $p < 0,05$.

Risultati. Sono stati inclusi nello studio 30 pazienti con un'età ($M \pm DS$) di 55.8 ± 13.8 e una durata della malattia ($M \pm DS$) di 8.0 ± 7.1 anni, affetti da ARPs con DAS28 ($M \pm DS$) pari a 5.13 ± 1.24 nonostante il trattamento con DMARDs convenzionali. A 12 e 24 mesi si osservava una diminuzione significativa dell'IL17 rispetto al basale ($p < 0,05$). Emergeva a 3 mesi una relazione significativa tra il livello di endotelina-1 e la riduzione della DAS28 ($r = 0,58$, $p = 0,0008$), tendenza che si mante-

neva a 12 ($r = 0,50$, $p = 0,054$) e 24 mesi ($r = 0,60$, $p = 0,083$). Anomalie delle anse capillari sono state riscontrate al basale in 25 pazienti (83%) senza variazioni dei parametri capillaroscopici durante i controlli o una correlazione significativa con il punteggio DAS28 o con gli altri marcatori sierologici studiati. È stata, però, osservata nel corso dello studio una relazione tra la riduzione dei livelli sierici di IL17 e l'edema pericapillare con miglioramento dell'effetto "soft-focus" del fondo, del flusso e della densità capillare media.

Conclusioni. Alcuni autori hanno dimostrato come gli inibitori del TNF alpha migliorino la funzione endoteliale nell'ARPs e inibiscono il rilascio di endotelina-1. In questo studio abbiamo osservato una correlazione tra i livelli sierici dell'endotelina-1 e l'attività di malattia nell'ARPs, suggerendo la possibilità che l'inibizione del TNF alpha agisca modulando i fenomeni angiogenetici e riducendo pertanto il rischio cardiovascolare. I dati della letteratura attualmente disponibili dimostrano una maggiore suscettibilità cardiovascolare dei pazienti con psoriasi e artrite psoriasica a causa delle aumentate resistenze arteriose, dell'alterazione della vasodilatazione, permeabilità e ridotta elasticità vasale rispetto alla popolazione generale. I dati del nostro studio evidenziano una diminuzione dell'edema pericapillare durante la terapia con anti TNF alpha correlato alla riduzione dell'espressione dell'IL17 suggerendo, preliminarmente, un effetto protettivo di questi farmaci sul rischio cardiovascolare.

Keywords: *Angiogenesi, Artrite psoriasica, IL17.*

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILIOARTRITE: CORRELAZIONI CLINICHE. RISULTATI DA UNO STUDIO PILOTA ECOGRAFICO MONOCENTRICO.

P015

A. Delle Sedie, E. Calabresi, I. Romagnoli, L. Carli, M. Mosca
U.O. Reumatologia, Università di Pisa; Università di Pisa

Scopo del lavoro. L'interstiziopatia polmonare (ILD) è frequente nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) (10-60%) e rappresenta la seconda causa di morte (dopo le malattie cardiovascolari) per essi. Le spondiloartriti (SpA) spesso condividono con l'AR manifestazioni cliniche e approcci terapeutici. La valutazione dell'ILD è difficoltosa: la radiologia convenzionale e i test di funzionalità polmonari hanno bassa sensibilità, mentre l'HRCT ha un alto tasso di radiazioni. L'ecografia polmonare (LUS) ha dimostrato una buona potenzialità per la valutazione dell'ILD nelle malattie autoimmuni.

Scopo di questo lavoro è valutare le possibili correlazioni tra manifestazioni cliniche e ILD in una coorte di pazienti affetti da SpA, usando LUS.

Materiali e Metodi. Sono stati esaminati pazienti ambulatoriali consecutivi con SpA, utilizzando LUS e usando l'irregolarità della linea pleurica (PLI), secondo la definizione della taskforce OMERACT per l'ecografia polmonare nella sclerosi sistemica (1), come indice di ILD. In ogni paziente o controllo sano (HC) sono stati valutati 71 spazi intercostali (14 anteriori, 27 laterali e 30 posteriori) con ecografo Esaote MyLab25 Gold e una sonda lineare 7.5-10 MHz. Abbiamo usato lo scoring system per PLI pubblicato da Pinal-Fernandez (2), calcolando poi il punteggio totale. Sono stati eseguiti i questionari Leicester e Saint-George (funzione respiratoria), SF-36 (valutazione generale dello stato di salute) e mMRC scale (valutazione della dispnea). Dalle cartelle cliniche sono

stati raccolti dati su età di esordio, durata ed attività di malattia oltre che terapia con MTX/farmaci biologici.

Risultati. Sono stati studiati 55 SpA (35 artrite psoriasica - AP - e 21 spondilite anchilosante - SA -) e 56 HC. I gruppi (SpA vs HC e AP vs SA) sono risultati pari per età, sesso, BMI, fumo. L'uso di MTX non sembra essere fattore di rischio per PLI (non sono state trovate differenze tra pazienti SpA con o senza MTX). È stata evidenziata una correlazione positiva tra i risultati del mMRC e la presenza di PLI (soltanto per il torace anteriore), mentre gli altri PROs non correlano col punteggio PLI, pur correlando tra loro (confermando la correlazione con la presenza/assenza dei sintomi). Attività e durata di malattia ed età all'esordio dei sintomi non risultano correlati col punteggio PLI. Il fumo è predittivo per PLI significativamente maggiore sia nei pazienti con SpA ($p < 0.05$ per punteggio totale, anteriore e laterale) che nei HC ($p < 0.05$ per punteggio totale, anteriore, posteriore e laterale).

Conclusioni. Tra i fattori clinici esaminati nella nostra popolazione, soltanto il fumo è risultato correlare con la presenza di PLI alla valutazione ecografica.

Bibliografia

1. Delle Sedie A, et al. Ann Rheum Dis. 2019.
2. Pinal-Fernandez I, et al. Clin Exp Rheumatol. 2015.

Keywords: Spondiloartriti, Interstiziopatia polmonare, Ecografia.

VALUTAZIONE DEL RITARDO DIAGNOSTICO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ENTEROPATICA: STUDIO TRASVERSALE MONOCENTRICO

P016

A. D'Antonio¹, P. Conigliaro¹, M.S. Chimenti¹, A. Wilderk², P. Triggianese¹, F. Sabuzi¹, G. Sena¹, N. Alfieri¹, V. Da Ros¹, L. Biancone¹, R. Perricone¹

¹Università degli Studi di Roma Tor Vergata; ²Policlinico Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. Le spondiloartriti enteropatiche (SpAe) sono spondiloartriti associate a rettocolite ulcerosa (RCU) o malattia di Crohn (MC). La loro coesistenza può influenzare il ritardo diagnostico, contribuendo alla progressione radiografica e alla disabilità. Scopo dello studio è stato quello di valutare il ritardo diagnostico in una coorte monocentrica di pazienti con SpAe e indagare le caratteristiche cliniche, demografiche e radiologiche associate.

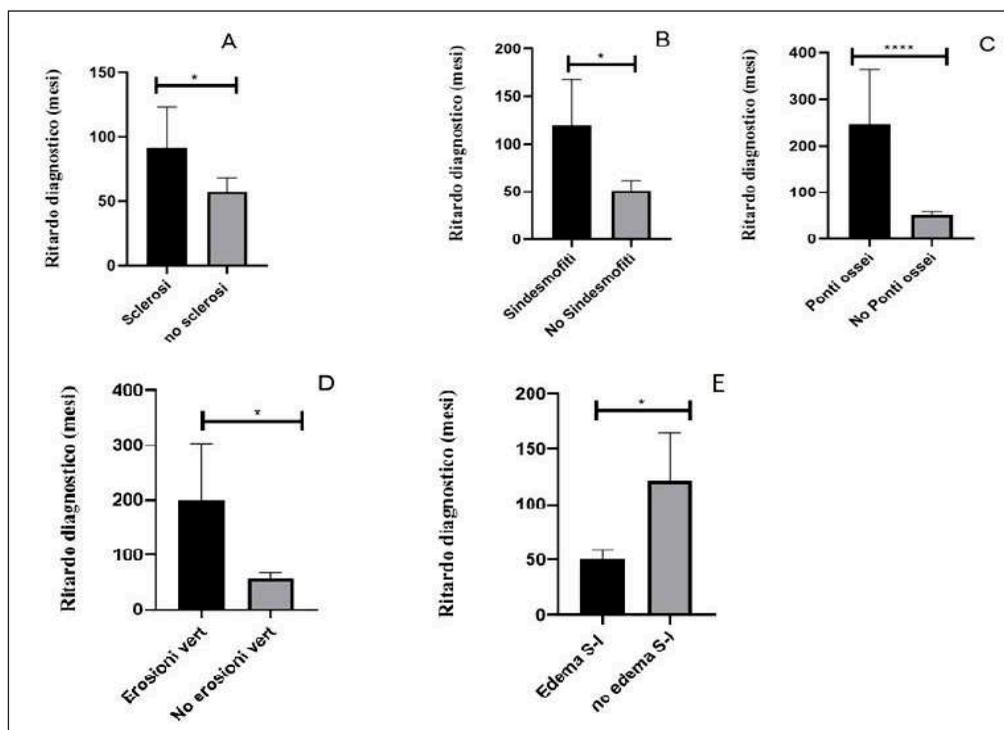
Materiali e Metodi. Il ritardo diagnostico è stato definito come intervallo di tempo tra l'inizio dei sintomi e la data della diagnosi. I pazienti con interessamento assiale (axSpA) sono stati sottoposti a radiografia (RX) e risonanza magnetica (RM) vertebrale o delle articolazioni sacroiliache (SI); la presenza di lesioni attive o croniche è stata valutata in cieco da due radiologi esperti. Le analisi statistiche sono state effettuate con test di Mann-Whitney, chi quadrato/Fisher e analisi di covarianza (software SPSS).

Risultati. Sono stati valutati 190 pazienti con SpAe, di cui 124 donne (65.2%), età media di 47.5 ± 12.8 anni, durata SpAe di 72 ± 67.4 mesi, 117 con MC (61.5%) e 73 con RCU (38.5%); 118 SpA periferiche, 72 ax-SpA di cui 44 non radiografiche [(nr)-axSpA]. Nelle axSpA, rispetto alle SpA periferiche, vi era maggior prevalenza di uomini ($p < 0.0001$), positività per HLA-B27 ($p = 0.004$), pancolite ($p < 0.006$) e storia di uveite ($p = 0.01$), nonché valori più elevati di VES, ASDAS, VAS dolore al momento dell'arruolamento ($p = 0.0006$, $p = 0.001$, $p = 0.019$, rispettivamente). La mediana del ritardo diagnostico era di 24 mesi (IQR 6-77), senza differenze significative tra axSpA e SpA periferica. I pazienti con ax-SpA radiografica

(rad-axSpA) presentavano ritardo diagnostico (mediana/IQR 36/17-129 vs 31/10-57 mesi, $p = 0.03$), età e durata di SpA superiori ($p = 0.005$ e $p = 0.019$) rispetto a quelli con nr-axSpA. Il ritardo diagnostico era maggiore nei pazienti con psoriasi ($p = 0.004$), sclerosi delle SI, sindesmofiti e ponti ossei della colonna vertebrale ($p = 0.03$, $p = 0.043$, $p < 0.0001$, Figura 1A-C), rispetto ai pazienti privi di queste lesioni cliniche o radiografiche. Dallo studio di risonanza, emergeva un minor ritardo diagnostico nei pazienti con edema osseo intraspongioso delle articolazioni SI ($p = 0.04$); la presenza di erosioni dei corpi vertebrali si associava ad un maggior ritardo diagnostico ($p = 0.002$), rispetto ai pazienti senza tali lesioni (Figura 1D-E). Nelle donne si osservava un' aumentata prevalenza di edema osseo a livello delle articolazioni SI ($p = 0.001$), negli uomini di sclerosi vertebrale ($p = 0.02$), squaring ($p = 0.0006$), sindesmofiti ($p = 0.0028$) e ponti ossei ($p = 0.007$). L'evidenza di ponti ossei e di sacroileite di grado 3 secondo criteri di New York modificati si associava a maggior durata di malattia ($p = 0.04$ e $p < 0.0001$, rispettivamente).

Conclusioni. Pazienti con rad-axSpA presentano caratteristiche cliniche e demografiche tali da determinare un maggior ritardo diagnostico rispetto ai pazienti con nr-axSpA. La psoriasi e alcune lesioni vertebrali e delle articolazioni sacroiliache hanno prevalenza diversa nei due sessi e sono maggiormente predittive di ritardo diagnostico.

Keywords: Spondilite enteropatiche, Ritardo diagnostico, Rad-axSpA e nr-axSpA.



L'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE RAPPRESENTA UNA REALE COMORBIDITÀ NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE? RISULTATI DA UNO STUDIO PILOTA ECOGRAFICO MONOCENTRICO. P017

A. Delle Sedie¹, E. Calabresi¹, I. Romagnoli², L. Carli¹, M. Mosca¹

¹U.O. Reumatologia, Università di Pisa; ²Università di Pisa

Scopo del lavoro. L'interstiziopatia polmonare (ILD) è frequente nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) (10-60%) e rappresenta la seconda causa di morte (dopo le malattie cardiovascolari) per essi. Le spondiloartriti (SpA) spesso condividono con l'AR manifestazioni cliniche e approcci terapeutici. La valutazione dell'ILD è difficoltosa: la radiologia convenzionale e i test di funzionalità polmonari hanno bassa sensibilità, mentre l'HRCT ha un alto tasso di radiazioni. L'ecografia polmonare (LUS) ha dimostrato una buona potenzialità per la valutazione dell'ILD nelle malattie autoimmuni.

Scopo del lavoro è valutare la prevalenza di ILD in una coorte di pazienti affetti da SpA utilizzando LUS.

Materiali e Metodi. Sono stati esaminati pazienti ambulatoriali consecutivi con SpA, utilizzando LUS e usando l'irregolarità della linea pleurica (PLI), secondo la definizione della taskforce OMERACT per l'ecografia polmonare nella sclerosi sistemica (1), come indice di ILD. In ogni paziente o controllo sano (HC) sono stati valutati 71 spazi intercostali (14 anteriori, 27 laterali e 30 posteriori) con ecografo Esaote MyLab25 Gold e una sonda lineare 7.5-10 MHz. Abbiamo usato lo scoring system per PLI pubblicato da Pinal-Fernandez (2), calcolando poi il punteggio totale. Sono stati eseguiti i questionari Leicester e Saint-George (funzione respiratoria), SF-36 (valutazione generale dello stato di salute) e mMRC scale (valutazione della dispnea). Dalle cartelle cliniche sono stati raccolti dati su età di esordio, durata ed attività di malattia oltre che terapia con MTX/farmaci biologici.

Risultati. Sono stati studiati 55 SpA (35 artrite psoriasica - AP - e 21 spondilite anchilosante - SA -) e 56 HC. I gruppi

(SpA vs HC e AP vs SA) sono risultati pari per età, sesso, BMI, fumo. Le PLI totali sono risultate significativamente maggiori nei pazienti SpA vs HC (20.9 ± 11.8 vs 10.3 ± 7.7 ; $p < 0.001$). Una correlazione positiva è stata dimostrata anche tra PLI totale e PLI del torace anteriore, posteriore e laterale. Il torace posteriore ha mostrato un punteggio PLI più alto degli altri (con differenza significativa tra posteriore e laterale). Non sono state dimostrate differenze significative tra gruppo AP e SA (maggior prevalenza, non significativa, di PLI posteriori nel gruppo dei pazienti con SA) (Tab. I).

Tabella 1 - Punteggio PLI medio (N±DS)

	Totale	Anteriore	Posteriore	Laterale
HC	10.3±7.7	4±3.2	5±3.7	1.4±2.2
AP	20.1±12.5	6.8±3.9	10.2 ± 6.9	2.9±4.1
SA	22.1±10.7	7±2.8	12±9.5	3±3.1

Conclusioni. L'esame ecografico mostra una prevalenza di PLI significativamente più alta nei pazienti SpA rispetto al gruppo HC.

Bibliografia

1. Delle Sedie A, et al. Ann Rheum Dis. 2019.
2. Pinal-Fernandez I, et al. Clin Exp Rheumatol. 2015.

Keywords: Spondiloartriti, Interstiziopatia polmonare, Ecografia.

RIGIDITÀ ARTERIOSA E RIFLESSIONE DELL'ONDA DI POLSO NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE SIERONEGATIVA DI RECENTE DIAGNOSI, TRATTATI CON INIBITORI DEL TNF-ALFA

P018

F. Bozzao¹, N. Colapietro¹, P. Tomietto¹, A. Grillo¹, C. Xodo¹, M. Rovina¹, K. Giraldo-Smitova¹, S. Bernardi^{1,2}, F. Fischetti^{1,2}, R. Carretta², B. Fabris^{1,2}

¹Azienda Sanitaria Universitaria Giuliano Isontina - S.C. Medicina Clinica, Trieste; ²Università degli Studi di Trieste

Scopo del lavoro. Le spondiloartriti sieronegative (SpA) sono un gruppo eterogeneo di malattie reumatologiche caratterizzate da oligoartrite, entesite e coinvolgimento dello scheletro assiale. Le manifestazioni cardiovascolari giocano un ruolo importante nel determinare l'eccesso di mortalità nelle SpA, dato il legame tra infiammazione sistemica e aterosclerosi accelerata. La rigidità arteriosa (arterial stiffness, AS), stimata con la velocità dell'onda di polso carotido-femorale (pulse wave velocity, PWV), e la riflessione dell'onda di polso (augmentation index, AIx), sono spie riconosciute di malattia cardiovascolare in fase subclinica. Evidenze in letteratura suggeriscono che i farmaci anti-TNF-alfa possano ridurre la rigidità arteriosa in certe malattie reumatologiche, come l'artrite reumatoide, mentre nelle SpA i dati attualmente disponibili sono contraddittori.

Materiali e Metodi. Venivano arruolati prospetticamente 23 pazienti con SpA ad interessamento assiale, di recente diagnosi, elevata attività di malattia e con un'anamnesi priva di malattie cardiovascolari. A tali pazienti veniva misurata la PWV e l'AIx mediante un tonometro arterioso validato (PulsePen, DiaTecne, Milano) e tali parametri venivano confrontati con quelli di 23 soggetti di controllo, accoppiati con i pazienti per età, sesso, pressione arteriosa e frequenza cardiaca. La tonometria arteriosa veniva inoltre ripetuta in 10 pazienti dopo 16 mesi di trattamento con un anti-TNF-alfa (Adalimumab, in 9 pazienti; Certolizumab, in un paziente).

Risultati. Dei 23 pazienti, 14 erano affetti da spondilite anchi-

losante, 8 da SpA psoriasica, un paziente da SpA associata a morbo di Crohn. Tutti i pazienti presentavano interessamento assiale ed elevata attività di malattia (ASDAS-PCR $3,1 \pm 0,9$; BASDAI $5,9 \pm 1,6$). L'età media dei pazienti arruolati era $53,9 \pm 11,5$ anni e il rapporto femmine/maschi era 15/8. La durata mediana di malattia dalla diagnosi era di 2 anni (2-11 anni). Non si riscontravano valori significativamente diversi di PWV e AIx tra i pazienti e i controlli (PWV: pazienti $8,9 \pm 2,0$ m/s vs controlli $9,2 \pm 3,8$ m/s $p=0,80$; AIx pazienti $18,3 \pm 14,7$ vs controlli $19,5 \pm 12,0$ $p=0,77$). A 16 mesi, i 10 pazienti trattati con anti-TNF-alfa non presentavano significative variazioni dei parametri di rigidità arteriosa (PWV $8,5 \pm 1,8$ vs $9,7 \pm 3,5$ m/s $p=0,11$; AIx $16,6 \pm 15,5$ vs $13,7 \pm 10,0$ $p=0,47$), nonostante un significativo miglioramento dei parametri di attività di malattia (ASDAS-PCR $2,75 \pm 0,8$ vs $1,67 \pm 0,4$ $p<0,01$; BASDAI $5,05 \pm 1,9$ vs $3,0 \pm 1,2$ $p=0,05$).

Conclusioni. Nei pazienti con SpA di recente insorgenza la rigidità arteriosa non sembra essere significativamente diversa a quella di soggetti di pari età e sesso; inoltre, non si modifica nel breve termine con i farmaci anti-TNF-alfa. Studi futuri nei pazienti con SpA dovrebbero indagare le ripercussioni cardiovascolari dei più recenti farmaci di sintesi biotecnologica ad azione anti-IL12/23 e anti-IL17.

Keywords: Spondiloartrite sieronegativa, Rigidità arteriosa, Inibitori del TNF-alfa.

INTERSTIZIOPATIA POLMONARE ASSOCIATA ALL'ARTRITE PSORIASICA: UNA NUOVA ENTITÀ NOSOLOGICA?

P019

E. Conticini¹, E. Bargagli², F. Bellisai¹, M.A. Mazzei³, L. Alderighi², G.D. Rana², P. Cameli², G. Biasi¹, L. Bergantini², S. Guerrini³, M. D'Alessandro², B. Frediani¹

¹U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Siena; ²U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Università degli Studi di Siena; ³U.O.C. Radiologia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Le interstiziopatie polmonari (ILD) sono comunemente riportate in associazioni a numerose patologie reumatologiche; d'altro canto, pochi dati sono al momento disponibili in merito alla presenza di ILD in pazienti affetti da artrite psoriasica (ARPS). Alcuni casi di ILD sono segnalati in associazione alla psoriasi cutanea, mentre il ruolo dei farmaci biologici anti-TNF α , anti-IL17 e anti-IL12/23 in questi pazienti è oggetto di dibattito.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati dei nostri pazienti affetti contemporaneamente da ILD e ARPS, la cui diagnosi era stata formulata dall'UOC Malattie Respiratorie e dall'UOC Reumatologia dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese secondo i criteri ATS/ERS e CASPAR, rispettivamente. Tutti i pazienti si erano sottoposti alle prove di funzionalità respiratoria (PFR) con diffusione del CO e ad almeno una TC del torace ad alta risoluzione (HRCT), le cui immagini sono state rivalutate da due radiologhe esperte in tale ambito.

Risultati. Abbiamo selezionato un totale di 6 pazienti, tutti maschi, caucasici ed ex fumatori (età media 60 anni, 58-78). I dati clinici, demografici e le PFR sono riportati in tabella I. All'esame obiettivo, 4 pazienti presentavano crepitazioni bibasali e tutti riportavano tosse secca e dispnea da sforzo. Tutti i pazienti erano affetti da psoriasi cutanea ed uno di essi riportava anche familiarità di I grado per tale patologia. Alla HRCT, 3 pazienti avevano un pattern NSIP, 1 un pattern CPFE, 1 una fibrosi bronchiolocentrica non conclusiva per UIP e l'ultimo un pattern UIP. Tutti i pazienti erano in trattamento con steroidi orali, 2 con Methotrexate, 1 con Apremilast e 1 con Etanercept. Due di essi erano stati trattati in precedenza con Adalimumab e Golimumab. La ripetizione seriata delle HRCT, in associazione con l'anamnesi, ha permesso di escludere cause iatrogene alla base della ILD.

Conclusioni. Il nostro studio evidenzia che anche i pazienti affetti da ARPS possono sviluppare un'ILD, un'entità nosologica finora probabilmente sottostimata e scarsamente considerata nell'inquadramento di tali pazienti. Benché presente in una limitata percentuale di pazienti, l'interessamento polmonare è meritevole di un attento monitoraggio, anche se resta

da verificare il rapporto costo-beneficio di eseguire esami di funzionalità respiratoria e radiologici a tutti i pazienti con una nuova diagnosi di ARPS.

Keywords: Artrite psoriasica, ILD, Polmone.

Table I - The main characteristics of population including age, lung function test parameters and blood gas analysis. All data were expressed as median (interquartile range).

Parameters	n=6
Age (median, IQR)	60 (58-78)
Lung function test parameters (median, IQR)	
FVC ml	3550 (3140-4150)
FVC %	91 (66-98)
FEV1 ml	2800 (2445-3345)
FEV1 %	90 (71-99)
DLCO %	66 (36-92)
FEV1/FVC	79 (76-80)
TLC ml	5880 (5540-6225)
TLC %	81 (64-88)
Blood gas analysis	
paO ₂ \pm mmHg	69 (55-83)
paCO ₂ \pm mmHg	33 (32-34)

VALUTAZIONE DELLA RELAZIONE TRA IL RAPPORTO PROTEINA C-REATTIVA/ALBUMINA (CAR) E GLI INDICI INFIAMMATORI NELLE SPONDILO-ARTRITI **P020**

F. Danzo¹, K. Gjeloshi¹, R. Ferrara¹, F. Gaurino¹, F. Masini¹, E. Pinotti¹, M. Tardugno¹, L.E. Adinolfi¹, C. Romano¹, G. Cuomo^{1,2}

¹U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli; ²Medicina di Precisione, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Recenti studi hanno dimostrato la correlazione esistente tra il rapporto della proteina C reattiva/albumina (CAR, C-reactive protein-to-albumin ratio) e varie condizioni infiammatorie.

L'obiettivo del nostro studio è di indagare le correlazioni tra CAR e gli altri indici infiammatori e clinici, normalmente adoperati nei pazienti affetti da spondiloartriti (SpA).

Materiali e Metodi. Il nostro studio si basa su un'analisi retrospettiva di 120 pazienti affetti da SpA secondo i criteri internazionali. I dati raccolti comprendono: esami laboratoristi (livelli di PCR, VES, albumina, CAR), esame clinico, questionari (Spondylitis Disease Activity Score, ASDAS; Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index, BASFI; Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index, BASDAI; Health Assessment Questionnaire, HAQ) e indici clinimetrici (ASDAS-VES, ASDAS-PCR).

Risultati. Abbiamo riportato il valore di CAR (media±ds) 0,17±0,28 e le correlazioni tra: ASDAS-CRP 3±0,88 (r=0,49; IC 0,33-0,63; p <0,0001); ASDAS ESR 3,29±0,99 (r=0,4; IC 0,22-0,56; p<0,0001); BASFI 32,7±25,3 (r=0,24; IC 0,02-0,45; p=0,02); BASDAI (r=0,12; IC -0,07-0,3; p=0,2); HAQ (r=0,19; IC -0,2-0,38; p=0,06). Da questi dati è possibile identificare una correlazione estremamente significativa tra CAR e ASDAS-VES e ASDAS-PCR e una correlazione significativa tra CAR e BASFI. Non risulta sufficientemente significativa la correlazione tra CAR-HAQ e affatto significativa quella tra CAR-BASDAI.

Conclusioni. Come nuovo punteggio di rischio basato sull'infiammazione, il CAR potrebbe essere un marker facilmente accessibile per la valutazione delle spondilo-artriti.

Keywords: Spondiloartriti, CRP/albumin ratio, Indice di infiammazione.

DIAGNOSI PRECOCE DI ARTRITE PARANEOPLASTICA NEL GIOVANE**P021****M. Binutti, D. Colatutto, L. Quartuccio, S. De Vita***Università di Udine*

L'artrite paraneoplastica è una sindrome dalla patogenesi largamente incompresa, descritta in associazione a tumori ematologici e solidi. I sintomi articolari anticipano sovente la diagnosi di neoplasia, configurando quadri di poliartrite asimmetrica degli arti inferiori o poliartrite simmetrica; un altro quadro paraneoplastico tipico è la RS3PE. I pazienti sono spesso maschi, 50enni o più anziani, che subiscono un esordio di malattia prorompente.

Donna di 21 anni ricoverata per inquadramento di artrite a coinvolgimento poliarticolare esordito due mesi prima e trattato con cicli cortisonici, associato a dolore addominale e feci picee.

All'ingresso presenti algie infiammatorie alle ginocchia associate a febbre serotina e sudorazioni notturne, calo ponderale; non esposizione a zoonosi, morsi di zecca, viaggi all'estero; le manifestazioni addominali precedenti il ricovero si scoprivano iniziare dopo assunzione di terapia marziale con ferro per os.

All'esame obiettivo: tumefazione e dolorabilità di ginocchia e caviglie bilateralmente; dolorabilità al margine del mediale della scapola destra. Ptosi palpebrale all'occhio sinistro. Non linfadenopatia periferica ed epatosplenomegalia.

Agli esami di laboratorio, presente un aumento degli indici di flogosi (PCR 68.58 mg/L; fibrinogeno 562 mg/dL) e una ipergammaglobulinemia policlonale, ma non altre alterazioni di rilievo (negatività ANA, ENA, FR, ACPA, ASCA, ANCA, ACE; nella norma LDH e beta2 Microglobulina; sierologie negative per B. Burgdorferi, HBV, HCV, sifilide, ParvoB19 e Rubellavirus).

L'ecografia articolare evidenziava entesite a carico di tendine

rotuleo prossimale e distale del ginocchio sinistro, con proliferazione sinoviale e segnale PD di grado II.

Trattandosi di artrite cronica indifferenziata in paziente giovane, la paziente veniva sottoposta ad ecografia addome-pelvi e radiografia al torace; quest'ultima evidenziava una massa bulky mediastinica. La biopsia conduceva a diagnosi di linfoma di Hodgkin tipo sclerosi nodulare con sottocomposizione a cellularità mista. Il quadro articolare della paziente veniva attribuito ad artrite paraneoplastica, mentre il dolore scapolare e la ptosi palpebrale (sindrome di Bernard-Horner) si attribuivano ad effetto massa della neoplasia. Dopo chemioterapia si assisteva a completa regressione della sintomatologia articolare. Lo studio imaging ha messo in evidenza la possibile natura reattiva delle artriti paraneoplastiche, più simili dunque alle spondiloentesoartriti che ad altre forme di artrite cronica.

Riconoscere in esse la manifestazione d'esordio di una sindrome paraneoplastica risulta di primaria importanza poiché possono precedere di mesi la diagnosi di neoplasia. È bene ricordare che l'uso di steroidi e immunosoppressori può condurre ad una citoriduzione dei linfomi con risoluzione dei sintomi e ulteriore ritardo diagnostico.

A parte quando concomitano manifestazioni suggestive di neoplasia, il presente caso indica come sia importante sospettare una sindrome paraneoplastica anche per la sola presenza di artrite se associata a scenari inusuali (giovane età, sesso femminile, assenza di connettivite, spondilartrite, artrite reumatoide, autoanticorpi).

Keywords: *Spondilartriti sieronegative, Linfoma, Sindrome paraneoplastica.*

P22 - P45

SESSIONE POSTER 2

**ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITI
SIERONEGATIVE (2)**

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF USTEKINUMAB (UST) AND TNF INHIBITORS (TNFi) IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS (PSA) IN THE REAL-WORLD (RW), MULTINATIONAL PSABIO STUDY: 12-MONTH FOLLOW-UP P022

E. Gremese¹, J.S. Smolen², S. Siebert³, T.V. Korotaeva⁴, P. Bergmans⁵, K. De Vlam⁶, B. Joven-Ibáñez⁷, W. Noël⁸, M.T. Nurmohamed⁹, P.P. Sfikakis¹⁰, E. Theander¹¹, L. Gossec¹²

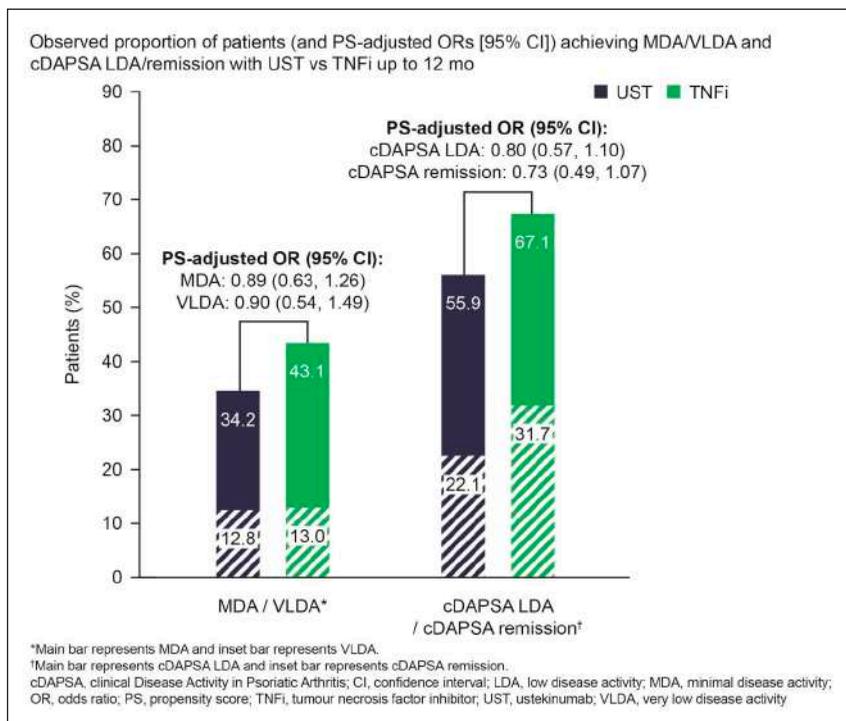
¹Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; ²Medical University of Vienna, Austria; ³University of Glasgow, United Kingdom; ⁴VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁵Janssen-Cilag BV, Breda, The Netherlands; ⁶Universitair Ziekenhuis Leuven, Belgium; ⁷University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁸Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium; ⁹Reade and VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ¹⁰National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Greece; ¹¹Janssen-Cilag AB, Solna, Sweden; ¹²Sorbonne Université and Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Purpose of the work. Among treatment options for PsA, IL-12/23 inhibition with UST was the first new biologic mode of action after TNFi. UST and TNFi effectiveness in the PsABio study 12-month follow-up are presented.

Materials and Methods. The PsABio study (NCT02627768) evaluates effectiveness, tolerability and persistence of 1st- to 3rd-line UST or TNFi in PsA. Proportions of patients reaching minimal/very low disease activity (MDA/VLDA) and clinical Disease Activity Index for Psoriatic Arthritis (cDAPSA) LDA/remission are described. UST and TNFi cohort comparison was done on last observation carried forward up to 12 (± 3) months, with non-response imputation for patients who had stopped/switched initial treatment. Logistic regression analysis was used, including propensity score (PS) analysis to adjust for imbalanced prognostic baseline covariates: demographics, smoking, comorbidities (cardiovascular/metabolic syndrome), PsA type (axial, poly-articular, oligoarticular), psoriasis body surface area (BSA), disease duration, cDAPSA, 12-item PsA Impact of Disease,

dactylitis, enthesitis, Fibromyalgia Rapid Screening Tool score, line of biologic (b)DMARD, synthetic DMARD use, and steroid or NSAID use.

Results. Of 929 eligible patients, 893 had evaluable data at baseline and follow-up; 438 were treated with UST and 455 with TNFi (including stoppers/switchers). UST and TNFi groups had baseline differences in mean age (51.0 vs 48.5 years, respectively), concurrent comorbidities (68.7% vs 60.9%), time since diagnosis (7.5 vs 6.2 years), line of treatment (1st-line 45.0% vs 55.2%; 3rd-line 20.5% vs 12.1%), NSAID use (54.8% vs 68.8%), concomitant MTX use (29.9% vs 42.0%) and psoriasis skin involvement (BSA >10% in 26.6% vs 14.8%). In 714 patients with available data, mean (standard deviation) baseline cDAPSA was 30.6 (20.2; n=358) for UST and 29.3 (18.6; n=356) for TNFi. Observed data showed differences in proportions of patients achieving MDA/VLDA and cDAPSA LDA/remission in favour of TNFi, but after PS adjustment for baseline differences, odds ratios for reaching targets at 12 months did not significantly differ



between UST and TNFi groups (Figure). Comparison of 6- and 12-month unadjusted data showed sustained MDA/VLDA responses with both UST (21.8%) and TNFi (29.5%), with comparable proportions of additional patients achieving these targets between 6 and 12 months (17.0% and 20.3%, respectively). Sustained efficacy became lower with successive lines of treatment (data not shown).

Conclusions. Various factors, such as comorbidities, influence the physician's selection of treatment modality for patients needing a bDMARD. Our RW results demonstrate differences in observed clinical effectiveness between UST and TNFi.

However, after PS adjustment for a number of baseline differences, clinical results at 12 months were comparable between UST and TNFi groups. Data at 12 months also show sustained response with both UST and TNFi treatment, as well as a similar rate of patients achieving targets after 6 to 12 months of treatment.

Acknowledgement: This study was funded by Janssen.

Keywords: *Ustekinumab, Clinical effectiveness, Psoriatic arthritis.*

SECUKINUMAB DOSE ESCALATION ON ACR RESPONSES IN ANTI-TUMOUR NECROSIS FACTOR NAÏVE PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS: 2-YEAR DATA FROM THE PHASE 3 FUTURE 4 AND FUTURE 5 STUDIES P023

M. Salis¹, P. Emery², M. Østergaard³, L.C. Coates⁴, A. Deodhar⁵, E.E. Quebe-Fehling⁶, P. Pellet⁷, L. Pricop⁸, C. Gaillez⁹, F. Van Den Bosch¹⁰

¹Novartis Farma (MSL Dipartimento Medico), Origgio (VA); ²University of Leeds, United Kingdom; ³University of Copenhagen, Denmark; ⁴University of Oxford, United Kingdom; ⁵Oregon Health & Science University, Portland, USA; ⁶Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁷Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁸Novartis Pharmaceuticals corporation, East Hanover, USA; ⁹Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹⁰Ghent University Hospital, Ghent, Belgium and VIB Inflammation Research Centre, Ghent University, Ghent, Belgium

Objectives. Secukinumab (SEC) 150 and 300 mg doses are approved for the treatment of PsA. SEC 300mg is the recommended dose for patients (pts) with concomitant moderate-to-severe plaque psoriasis or who are anti-TNF inadequate responders. An increase from 150 mg to 300 mg has been reported to be beneficial in some patients with a suboptimal response to SEC 150 mg. Here, we present a post hoc analysis in anti-TNF naïve pts who escalated from SEC 150 to 300 mg dose in two Phase 3 studies, FUTURE4 and FUTURE5. The objective of this analysis was to evaluate the clinical efficacy on joints following dose escalation from SEC 150 to 300 mg on ACR responses in anti-TNF naïve pts with PsA.

Methods. Study design, patient inclusion and exclusion criteria of the FUTURE 4 and FUTURE 5 studies have been reported previously. In FUTURE 4, 341 pts were randomised in a 1:1:1 ratio to SEC 150mg with loading dose (LD), SEC 150 mg without LD, or placebo. In FUTURE 5, 996 pts were randomised in a 2:2:2:3 ratio to SEC 300 mg with LD, SEC 150mg with LD, SEC 150mg without LD or placebo. Following a protocol amendment, pts were allowed to escalate from 150 mg to the 300 mg dose, in the event of suboptimal response based on investigator’s judgment, starting at Week 36 in FUTURE 4 and at Week 52 in FUTURE 5. ACR responses

in anti-TNF naïve pts were evaluated pre- and up to 32 and 40 weeks post-escalation, in FUTURE 4 and FUTURE 5, respectively; pts were grouped into four ranges based on their response: no (<20); low (>=20 to <50); moderate (>=50 to <70); high (>=70) ACR responses. Data presented are as observed in the Sankey-style overlay plot.

Results. Dose escalation from SEC 150 to 300 mg occurred in 136 pts in FUTURE 4 and in 236 pts in FUTURE 5. The proportion of ACR responders increased and the proportion of non-responders decreased in anti-TNF naïve pts who escalated from SEC 150 to 300 mg in the two studies. The proportion of anti-TNF naïve pts with a response >=ACR50 increased from 20% to 41% in FUTURE 4 and 28% to 46% in FUTURE 5, post dose escalation. The ACR responses in anti-TNF naïve pts up to 40 weeks after escalation from SEC 150 to 300 mg are presented in the Sankey-style overlay (Figure 1).

Conclusions: The proportion of ACR responders increased within 12-16 weeks and was sustained up to 40 weeks following dose escalation in anti-TNF naïve pts with PsA. These results suggest that dose escalation from SEC 150 to 300 mg may be beneficial in anti-TNF naïve pts with a suboptimal response on SEC 150 mg.

Keywords: Secukinumab, ACR, Artrite psoriasica.

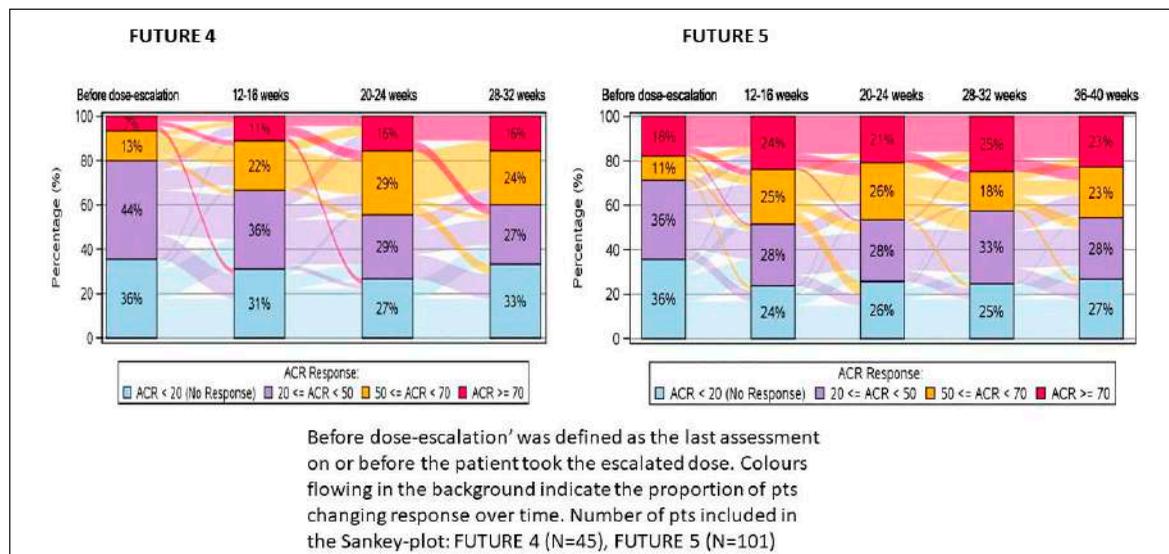


Figure 1 - ACR Response bar chart with Sankey-style overlays up to weeks, after dose escalation from SEC 150 mg to 300 mg, in anti-TNF naïve pts in FUTURE 4 and 5.

SYMPTOMS OF PERIPHERAL ARTHRITIS ARE SIGNIFICANTLY IMPROVED IN PATIENTS WITH ANKYLOSING SPONDYLITIS TREATED WITH SECUKINUMAB

P024

E.A. Turina¹, P.J. Mease², A. Deodhar³, R. Calheiros⁴, X. Meng⁴, T. Fox⁵, X. Baraliakos⁶

¹Novartis Farma SPA, Origgio, Varese; ²Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, WA, USA;

³Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; ⁴Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA;

⁵Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁶Ruhr-University Bochum, Germany

Objectives. Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease of the axial skeleton associated with pain, stiffness, and disability (1). Up to 66% of patients (pts) with AS may also have peripheral involvement, including swollen and tender joints (STJs), (2, 3) which are associated with worse

overall disease activity (4). A previous analysis showed that secukinumab, a selective inhibitor of interleukin 17A, led to significant improvements in efficacy outcomes vs placebo, regardless of peripheral joint involvement (3). However, the effect of secukinumab on symptoms of peripheral arthritis in

Table 1 - Patient Characteristics at Baseline.

	Secukinumab		Placebo (n = 252)
	300 mg (n = 52)	150 mg (n = 256)	
Age, mean, y	43.6	43.7	44.9
Time since diagnosis, mean, y	5.6	7.2	7.3
Male, %	63.5	62.1	57.5
PGA of Disease Activity, mean, mm	73.4	71.7	70.1
BASDAI question 3, mean	6.3	6.6	6.4
Swollen 44-joint count, mean	1.9	2.6	2.5
Tender 44-joint count, mean	7.1	7.8	7.9

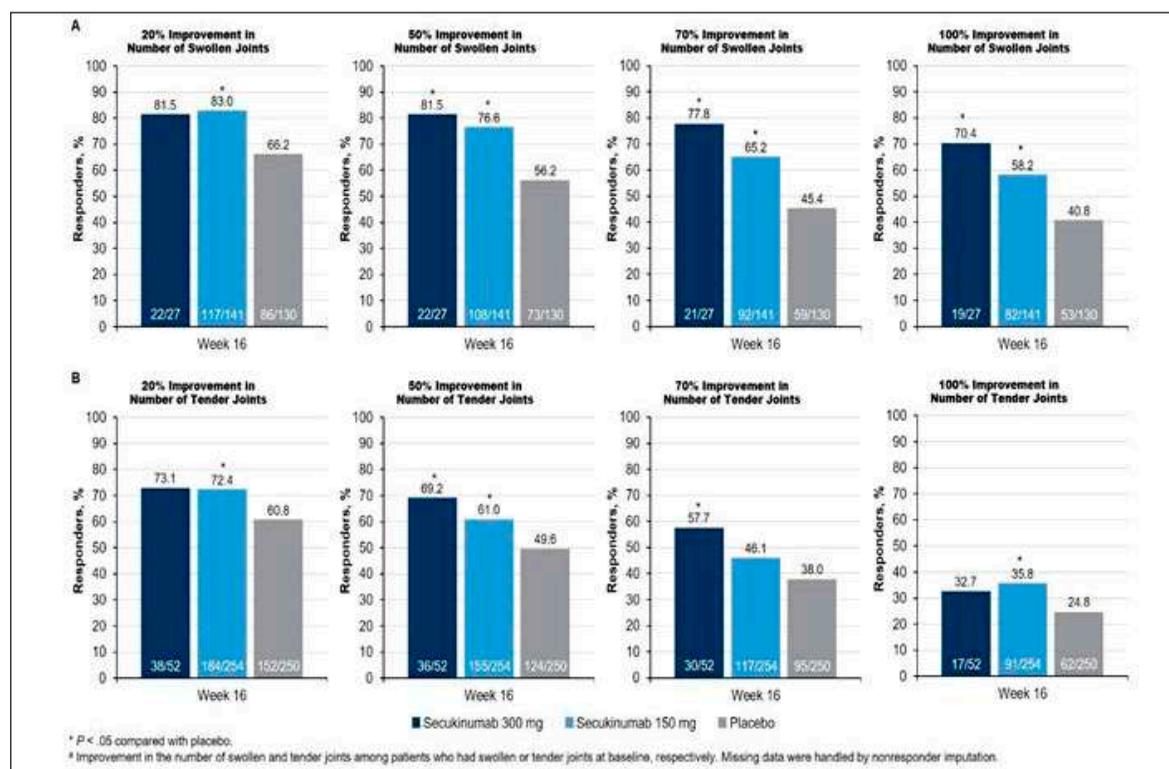
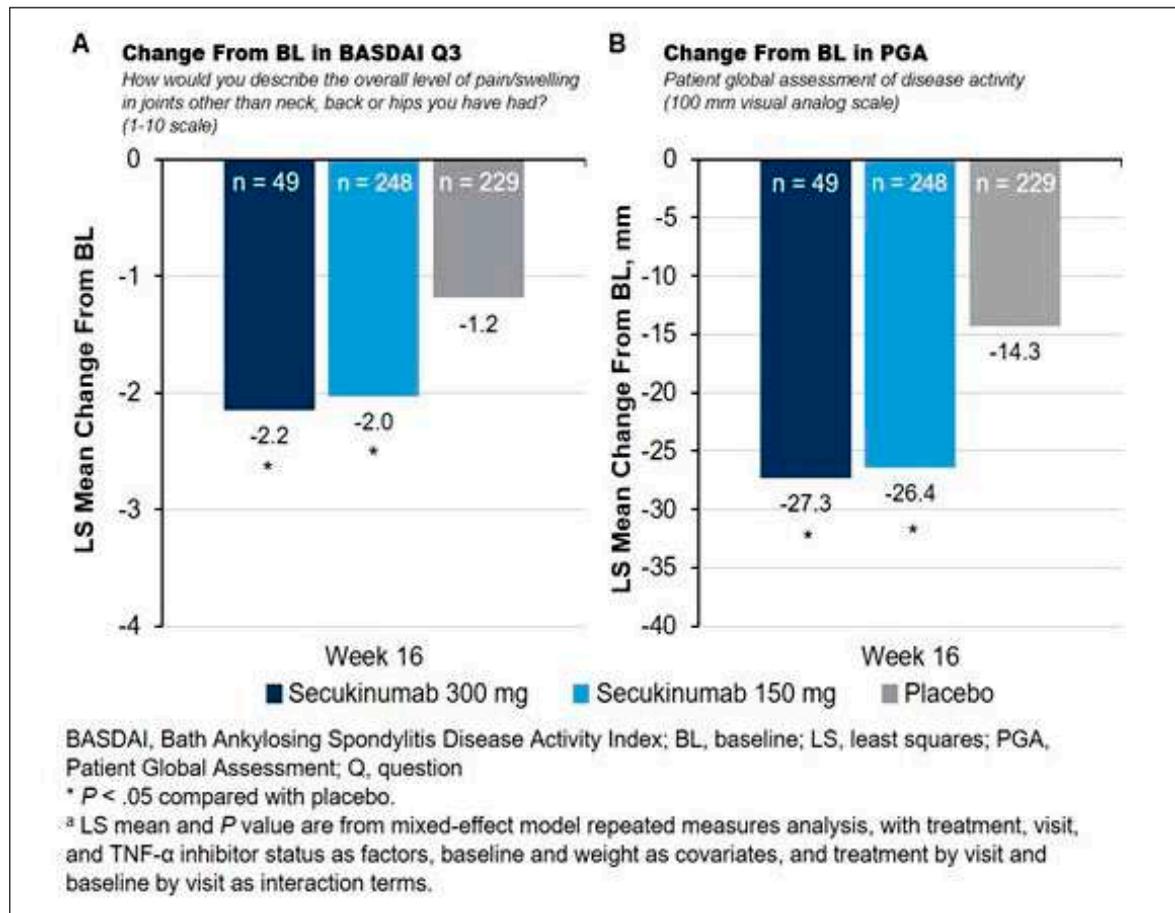


Figure 1 - Improvement in (A) Swollen and (B). Tender Joint Counts at Week 16^a.

Figure 2 - Change From baseline in (A) BASDAI Question 3 and (B) Patient Global Assessment at Week 16 in Patients With Peripheral Swollen or tender Joints at Baseline^a.



pts with AS was not assessed. The objective of this analysis was to assess changes in peripheral symptoms in pts with AS treated with secukinumab vs placebo.

Methods. Data from pts with active AS and peripheral symptoms who were enrolled in MEASURE 1 (NCT01358175), 2 (NCT01649375), 3 (NCT02008916), and 4 (NCT02159053) were pooled in this post hoc, hypothesis-generating analysis. No adjustments for multiple comparisons were made. Pts with peripheral symptoms were identified by the presence of STJs, based on 44-joint counts at baseline (BL). Pts received subcutaneous (SC) secukinumab every 4 weeks at doses of 300 mg with an intravenous (IV) loading dose (MEASURE 3 only), 150 mg with an IV or SC loading dose, or placebo. Treatment response through Week 16 was assessed based on the proportions of pts who achieved improvements of 20%, 50%, 70%, or 100% in the number of swollen and number of tender joints and improvements in the BASDAI score for question 3 and Patient Global Assessment (PGA). Changes in the number of swollen and number of tender joints were assessed in pts with swollen or tender joints at BL, respectively.

Results. This pooled analysis included 560 pts with AS and STJs at BL (Table I). At Week 16, treatment with secukinumab led to significantly greater proportions of pts achieving reduc-

tions in the number of swollen (Fig. 1A) or tender (Fig. 1B) joints compared with placebo; the treatment effect was more pronounced in reduction of swollen joints. Furthermore, a greater proportion of secukinumab-treated pts achieved complete resolution of swollen or tender joints vs placebo (Fig. 1). Secukinumab also led to significant improvements in peripheral pain/swelling (Fig. 2A) and disease activity (Fig. 2B) vs placebo, as assessed using BASDAI question 3 and the PGA, respectively.

Conclusions. In parallel with its previously reported efficacy in axial symptoms, 3 secukinumab led to significant improvements in symptoms of peripheral arthritis in pts with AS. Significant improvements were seen in both tender and swollen joints.

References

- Braun J, Sieper J. *Lancet*. 2007; 369: 1379-1390.
- de Winter JJ, et al. *Arthritis Res Ther*. 2016; 18:196.
- Mease P, et al. *Arthritis Rheumatol*. 2019; 71 (Suppl. 10): 1553.
- de Winter JJ, et al. *RMD Open*. 2019; 5: e000802

Keywords: *Peripheral arthritis, Ankylosing spondylitis, Secukinumab.*

EFFICACIA DI CERTOLIZUMAB IN 506 PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE, ARTRITE PSORIASICA E SPONDILOARTRITE: DATI DEL REGISTRO PUGLIESE BIOPURE P025

L. Santo¹, N. Maruotti², A. Semeraro³, R. Bucci⁴, G. Carlino⁵, L. Quarta⁷, C. Zuccaro⁸, G. Santacesarea⁹, M. Fornaro⁶, F.P. Cantatore², F. Iannone⁶

¹ASL BT Andria, U.O.S. Reumatologia DSS 4, Barletta; ²Università di Foggia, U.O.C. Reumatologia Universitaria, Foggia;

³ASL Taranto, U.O. di Reumatologia, Martina Franca; ⁴A.O.U. Ospedali Riuniti, U.O.S.V.D. Reumatologia Ospedaliera, Foggia;

⁵ASL Lecce, Servizio di Reumatologia, DSS, Casarano e Gallipoli; ⁶Università di Bari, DETO, U.O.C. Reumatologia Università, Bari;

⁷ASL LE, P.O. Vito Fazzi, U.O. Reumatologia, Lecce; ⁸ASL BR, P.O. Antonio Perrino, Servizio di Reumatologia, Brindisi;

⁹ASL Lecce, Servizio di Reumatologia, DSS, Lecce

Le evidenze di efficacia del Certolizumab (CTZ) nella pratica clinica, specie nei pazienti con risposta inadeguata a precedenti terapie biologiche, sono limitate.

Scopo del lavoro. Valutare il tasso di sopravvivenza del CTZ in diverse coorti di pazienti con Reumatoid e (AR), Artrite psoriasica (PsA) o Spondiloartrite (SpA) del registro BIOPURE. Come endpoint secondario è stato valutato il cambiamento degli outcomes clinici dal basale a 6 e 12 mesi per ciascuna malattia.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati i dati longitudinali di pazienti consecutivi, affetti da AR, PsA o SpA, che iniziavano un trattamento con CTZ, inseriti nel registro elettronico pugliese BIOPURE. Le caratteristiche sia demografiche che correlate alla malattia sono state raccolte al basale, a 6 e 12 mesi. La sopravvivenza in terapia dei farmaci è stata valutata mediante l'analisi di Kaplan-Meier. I rapporti di rischio (HR, intervalli di confidenza al 95% (CI)) della sospensione del farmaco aggiustati in base alle caratteristiche demografiche del paziente, della malattia e ai precedenti trattamenti biologici sono stati calcolati mediante modelli di regressione di Cox. Le differenze del DAS28, DAPSA e BASDAI tra il basale, 6 e 12 mesi sono state valutate mediante T-test.

Risultati. 506 pazienti sono stati inclusi in questa analisi (Tabella I). Il tempo di sopravvivenza medio globale (CI 95%) è stato di 58(52-64) mesi. Il tasso di sopravvivenza ai farmaci era significativamente più alto nell'AR (71,1%) rispetto a PsA (63,5%, p=0,001), mentre SpA mostrava il 67,5% (Figura 1). I pazienti CTZ-naïve hanno mostrato tassi di sopravvivenza

più elevati rispetto ai pazienti con risposta biologica inadeguata (Bio-IR) in PsA (naïve 78,4% contro 56,9%, p=0,02), ma non in AR (76,9% contro 64,1%, p=0,08), o SpA (73,7% vs 64,8%, p=0,84).

L'unico predittore, debole, della sospensione del farmaco era l'età al basale per i pazienti SpA (HR 1,04 (IC 95%:1,005-1,007) p=0,02) (Tabella I). Nessuna covariata al basale, incluso il sesso, la co-terapia con cDMARD e lo status di naïve, è stata trovata associata alla sospensione di CTZ per le coorti di RA e PsA. Un miglioramento significativo degli esiti clinici dal basale è stato osservato a 6 e 12 mesi, indipendentemente dalle precedenti terapie biologiche.

In AR il DAS28 è sceso da 3,95±1,5 a 2,77±1,3 a 6 mesi (p=0,0001) e 2,55±1,3 a 12 mesi (p=0,0001).

In PsA il DAPSA è diminuito da 19,1±10 a 10,8±8 a 6 mesi (p=0,0001) e 9,6±7 a 12 mesi (p=0,0001).

In SpA il DAS28 ridotto da 3,66±1,4 a 2,85±1,3 a 6 mesi (p=0,0001) e 2,55±1,1 a 12 mesi (p=0,0001). Inoltre, in SpA BASDAI è sceso da 5,3±1,6 a 3,8±2,3 a 6 mesi (p=0,0001) e 2,8±1,8 a 12 mesi (p=0,0001).

Conclusioni. Nella vita reale il CTZ ha mostrato una buona efficacia anche nei pazienti Bio-IR. A differenza di altri inibitori del TNF, la risposta clinica e il tasso di sopravvivenza erano significativi anche nei pazienti con IR-AR.

Keywords: Artrite psoriasica, Spondiloartriti, Artrite reumatoide.

Tabella I

	RA (nr. 180)	PsA (nr.189)	SpA (nr.137)
Età (mean ± SD)	54.5 ±12	50.6 ±12	52.0 ±11
Femmine	82.9 %	74.6 %	56.3 %
BMI (mean)	25.9 ± 5	28.4 ± 5	26.7 ± 5
Dur malattia mesi (mean ± SD)	46 ± 14	106 ± 82	97 ± 92
Naïve	53.9 %	32.8 %	28.5 %
Precedenti biologici	52.9 %	75.0 %	71.1 %
Glucocorticoidi	55.9 %	39.7 %	39.4 %
DMARDs	72.4 %	52.4 %	43.8 %
DAS28 (mean ± SD)	4.8 ± 1.5	3.6 ± 1.2	3.7 ± 1.3
BASDAI (mean ± SD)			5.2 ± 2
DAPSA (mean ± SD)		19.7 ±10	
HAQ (mean ± SD)	1.2 ± 0.7	1.1 ± 0.6	1.2 ± 0.7
RF/ACPA +	72.4 %		

HOW DO TNFALPHA-INHIBITORS IN MEDICAL HISTORY AFFECT PATIENT REPORTED OUTCOMES AND RETENTION IN ANKYLOSING SPONDYLITIS PATIENTS TREATED WITH SECUKINUMAB IN REAL WORLD? GERMAN AQUILA STUDY

P026

M. Salis¹, U. Kiltz², J. Brandt-Jürgens³, P. Kästner⁴, E. Riechers⁵, D. Peterlik⁶, H.P. Tony⁷

¹Novartis Pharma Italy, Origgio; ²Rheumazentrum Ruhrgebiet, Herne and Ruhr-University, Bochum, Germany;

³Rheumatologische Schwerpunktpraxis, Berlin, Germany; ⁴Ambulantes Rheumazentrum, Erfurt, Germany; ⁵Hannover Medical School, Hannover, Germany; ⁶Novartis Pharma GmbH, Nürnberg, Germany; ⁷Universitätsklinikum, Würzburg, Germany

Objectives. Secukinumab (SEC), a fully human monoclonal antibody that selectively inhibits interleukin 17A, is approved for treatment of patients with ankylosing spondylitis (AS). There is lack of real-world evidence on SEC treatment outcomes, disease activity, physical functioning, retention, especially in anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) naïve and pretreated pts with different anti-TNFs in medical history. The aim of this interim analysis is to evaluate SEC outcomes on disease activity, physical functioning, retention rates in AS patients stratified by number of anti-TNFs (naïve, 1 or >=2) in medical history.

Methods. AQUILA is an ongoing, multi-center, non-interventional study. AS and psoriatic arthritis patients treated with SEC in daily practice are enrolled and observed from baseline (BL, d0 or d1 of study start) up to week 52 according to clinical routine. Real-world effectiveness of SEC was assessed prospectively and analyzed as observed. Here, we report interim results of SEC effectiveness on different treatment outcomes in AS patients by means of validated questionnaires such as patient’s global assessment (PGA), Bath Ankylosing Disease Activity Index (BASDAI), and Assessment of Spondyloarthritis Health Index (ASAS-HI). In addition, retention rates (time from study inclusion until premature SEC discontinuation) were assessed through Kaplan-Meier plots. This interim analysis focuses on anti-TNF naïve and AS patients treated with 1 anti-TNF or >=2 anti-TNFs in medical history. Wilcoxon tests were conducted to show significant differences between the subgroups.

Results. At BL, 311 AS patients were included; 72 (23.2%) of them received SEC already for more than 1 day up to more than 6 months before BL. Most were anti-TNF-experienced (71.1%): 82 (26.4%) and 139 (44.7%) had 1 or >=2 prior anti-TNF treatments, respectively. BL scores for PGA, BASDAI and ASAS-HI were similar between the different anti-TNF subgroups. Constant improvement was shown in all parameters from BL up to week 52, irrespective of prior anti-TNF treatment (PGA-anti-TNF naïve: 5.9 to 3.5, PGA-1 anti-TNF: 6.1 to 4.2 and PGA->=2 anti-TNFs: 6.7 to 5.1; BASDAI-anti-TNF naïve: 5.3 to 3.4, BASDAI-1 anti-TNF: 5.5 to 3.7 and BASDAI->=2 anti-TNFs: 5.7 to 4.7). Overall better improvement was observed in anti-TNF naïve patients, as seen by the example of ASAS-HI (Fig. 1). Between 30% and 40% of pts prematurely discontinued SEC in subgroups 1 anti-TNF and >=2 anti-TNFs, respectively, while only about 20% did so in anti-TNF naïve AS patients (Fig. 2).

Conclusion. SEC improved disease activity, physical functioning, QoL in anti-TNF-naïve and pretreated AS patients in a real-world setting. Benefits of SEC were numerically more distinct in anti-TNF-naïve. SEC demonstrated high retention rate, particularly in anti-TNF-naïve, confirming previously reported real-world data from Euro SpA research collaboration network.

Keywords: Secukinumab, Ankylosing spondylitis, Real world.

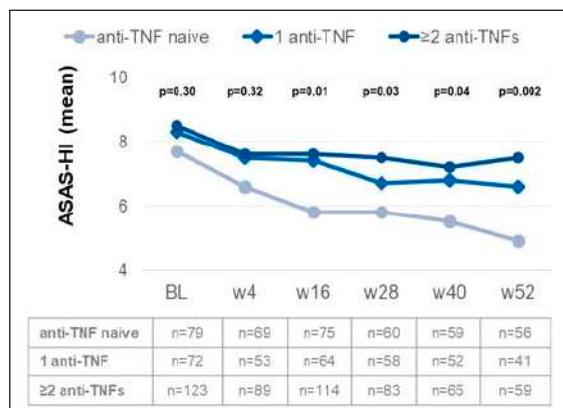


Figure 1 - Change of health in AS patients treated with SEC stratified by anti-TNF pretreatment.

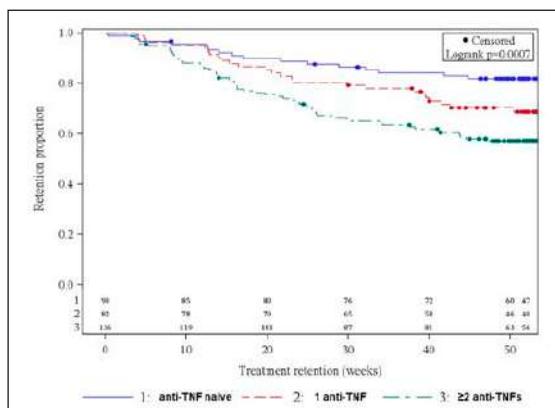


Figure 2 - SEC treatment retention depending on anti-TNF pretreatment (Kaplan-Meier plot).

THE PSABIO STUDY IN ITALY: A REAL-WORLD COMPARISON OF THE PERSISTENCE AND EFFECTIVENESS OF USTEKINUMAB (UST) AND TNF INHIBITORS (TNFi) IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS (PSA)

P027

E. Gremese¹, F. Ciccia², C.F. Selmi³, G. Cuomo², R. Foti⁴, M. Matucci-Cerinic⁵, F. Conti⁶, E. Fusaro⁷, G. Guggino⁸, F. Iannone⁹, A. Delle Sedie¹⁰, R. Perricone¹¹, L. Idolazzi¹², P. Moscato¹³, E. Theander¹⁴, W. Noël¹⁵, P. Bergmans¹⁶, S. Marelli¹⁷, L. Gossec¹⁸, J.S. Smolen¹⁹

¹Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; ²Università della Campania L. Vanvitelli, Naples; ³Humanitas Clinical and Research Center IRCCS and Humanitas University, Milan; ⁴Presidio Ospedaliero San Marco - AOU Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ⁵Università degli Studi di Firenze; ⁶Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari Sapienza Università di Roma; ⁷A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁸Università degli Studi di Palermo; ⁹Università degli Studi di Bari Aldo Moro; ¹⁰Università di Pisa; ¹¹Università degli Studi di Roma Tor Vergata e Policlinico Tor Vergata, Rome; ¹²Unità di reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Verona; ¹³A.O.U. San Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona, Salerno; ¹⁴Janssen-Cilag AB, Solna, Sweden; ¹⁵Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium; ¹⁶Janssen-Cilag BV, Breda, The Netherlands; ¹⁷Janssen-Cilag SpA, Milan; ¹⁸Sorbonne Université and Hôpital Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France; ¹⁹Medical University of Vienna, Austria

Purpose of the work. UST was the first new biologic drug for PsA to be developed after TNFi. Treatment persistence in PsA is based on efficacy, safety, convenience and patient preference. We present a comparative analysis of UST and TNFi persistence and effectiveness data in Italian patients within the PsABio cohort.

Materials and Methods. PsABio (NCT02627768): observational study of 1st- to 3rd-line UST or TNFi in patients with PsA in 8 European countries. Current analysis set: 222 eligible patients treated in 15 Italian centres; follow-up data to Month 15.

Treatment persistence was analysed using Kaplan-Meier (K-M) method and Cox regression. Proportions of patients reaching minimal disease activity (MDA)/very low disease activity (VLDA) and clinical Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (cDAPSA) low disease activity (LDA)/remission were analysed using logistic regression. Comparisons of UST and TNFi groups included propensity score (PS) adjustment for imbalanced baseline demographic and disease-related covariates, and non-response imputation of effectiveness endpoints if treatment was stopped/switched before Month 15. Last observation carried forward (LOCF) is reported.

Results. Of patients starting UST and TNFi, 75/101 (74.3%) and 77/121 (63.6%), respectively, persisted with treatment at 15 months. Observed mean persistence: 410 days for UST and 363 days for TNFi. Observed data (K-M curves) and PS-adjusted hazard ratio [95% confidence interval] confirmed significantly higher persistence for UST versus TNFi in general (Figure 1a, 0.46 [0.26, 0.82]), in monotherapy without methotrexate (0.31 [0.15, 0.63]), in women (0.41 [0.20, 0.83]), and patients with BMI <25 (Figure 1b, 0.34 [0.14, 0.87]) or BMI >30 (0.19 [0.06, 0.54]). While 1st-line UST and TNFi showed similar risk of discontinuation (0.60 [0.27, 1.29]), 2nd-line UST showed better persistence than 2nd-line TNFi (Figure 1c, 2nd-line 0.33 [0.13, 0.87]). Other factors added to PS-adjusted Cox model did not show significant effects.

In patients with available follow-up data, mean (standard deviation) baseline cDAPSA was 26.5 (15.8) for UST and 23.1 (12.4) for TNFi; at 1-year follow-up (LOCF data), 43.5% UST - and 43.6% TNFi-treated patients reached cDAPSA LDA/remission. MDA was reached in 24.2% UST - and 28.0% TNFi-treated patients, and VLDA in 12.5% UST - and 10.2% TNFi-treated patients. After PS adjustment (stoppers/switchers as non-responders), odds ratios at 1 year did not significantly differ between UST and TNFi groups for reaching cDAPSA

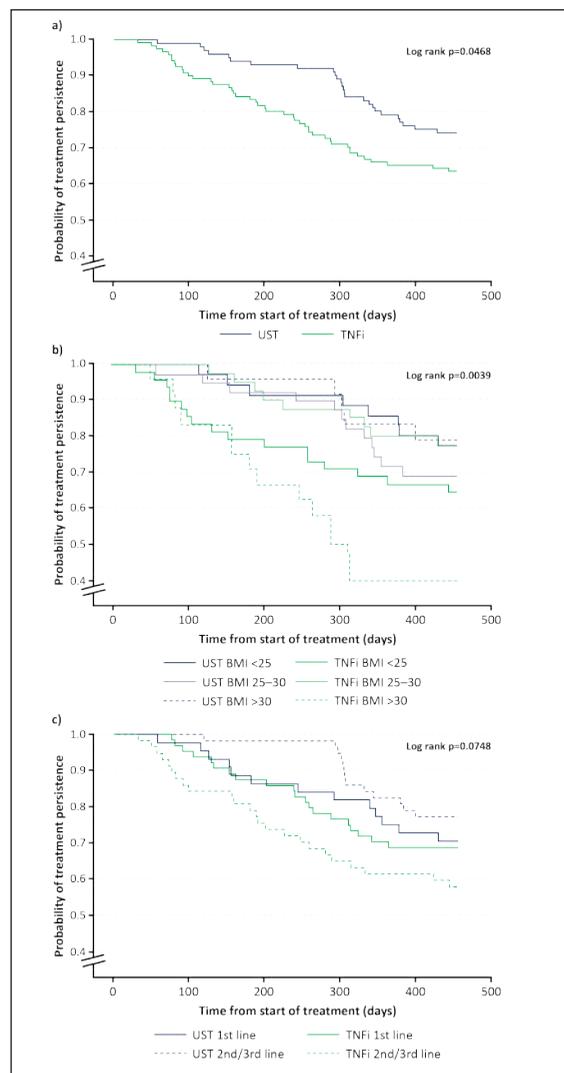


Figure 1 - Kaplan-Meier estimates of treatment persistence: a) UST vs TNFi; b) by BMI; c) by line of treatment.

LDA/remission (1.08 [0.54, 2.15]), MDA (0.96 [0.45, 2.05]) and VLDA (0.98 [0.35, 2.76]).

Conclusions. In this Italian PsABio cohort, UST had better overall treatment persistence than TNFi. Superior persistence versus TNFi was seen in women, monotherapy, patients with BMI <25 or >30kg/m², and 2nd-line treatment. At 1 year, UST and TNFi showed similar effectiveness, as measured by cDAPSA responses and MDA/VLDA achievement.

Acknowledgement: PsABio is supported by Janssen. Contributing author: Prof. Piercarlo Sarzi-Puttini, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Università degli Studi di Milano.

Keywords: *Psoriatic arthritis, Ustekinumab, Treatment persistence.*

GO-BEYOND-ITALY REAL-WORLD STUDY: BASELINE CHARACTERISTICS OF PATIENTS WITH ACTIVE RHEUMATOID ARTHRITIS, PSORIATIC ARTHRITIS OR AXIAL SPONDYLOARTHRITIS TREATED WITH GOLIMUMAB AFTER FIRST ANTI-TNF THERAPY FAILURE

P028

D. Capocotta¹, A.M. Giardino², C. Bruni³, S. D'Angelo⁴, F. Iannone⁵, L. Dagna⁶, L. Santo⁷, F. Ciccica⁸, B. Frediani⁹, M. Govoni¹⁰, F. Bobbio Pallavicini¹¹, R.D. Grembiale¹², A. Delle Sedie¹³, S. Cercone¹⁴, E. Tirri¹

¹U.O.S.D. di Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli; ²MSD Italia S.r.l., Roma; ³Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, SOD di Reumatologia A.O. Universitaria di Careggi, Firenze; ⁴Dipartimento Regionale di Reumatologia AOR San Carlo, Potenza; ⁵DETO Sezione di Reumatologia Università di Bari; ⁶Unit of Immunology, Rheumatology, Allergy and Rare Diseases (UnIRAR), IRCCS San Raffaele, Milano; ⁷ASL BT Andria, Unità Operativa Semplice di Reumatologia DSS4, Barletta; ⁸Reumatologia Dip. di Internistica Clinica e Sperimentale A.O.U. Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli; ⁹Department of Rheumatology, Osteoporosis and Osteoarticular Instrumental Diagnosis Center, University of Siena; ¹⁰Department of Medical Sciences, Section of Rheumatology, University of Ferrara; ¹¹S.C. di Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ¹²Rheumatology Research Unit, Università degli Studi Magna Graecia, Catanzaro; ¹³U.O. Reumatologia A.O.U.P., Pisa; ¹⁴MSD Italia S.r.l., Roma; ¹⁵U.O.S.D. di Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli

Background and Aims. The GO-AFTER randomized clinical trial demonstrated the efficacy of golimumab after TNF-inhibitor (TNFi) failure in patients with rheumatoid arthritis (RA), but information from real-life studies are needed. GO-BEYOND-Italy is an ongoing multicenter, prospective, observational study designed to examine the real-life effectiveness of golimumab in patients with RA, psoriatic arthritis (PsA) or axial spondyloarthritis (axSpA) after failure of an initial TNFi therapy. The study was started in July 2017 and concluded the

enrollment phase in December 2019. In this interim analysis, we aim to present the main baseline characteristics of the patients enrolled in the GO-BEYOND-Italy real-world study, overall as well as for separate conditions.

Methods. Adult RA, PsA, and axSpA patients treated with an initial TNFi and who discontinued treatment due to secondary loss of efficacy, tolerability or non-compliance were recruited in the study. Various socio-demographic characteristics, clinical and laboratory factors, aspects related to pre-

Table 1 - Initial characteristics of patients in the GO-BEYOND-Italy study.

	RA (n=38)	PsA (n=91)	ax SpA (n=64)	Total (n=193)
Female sex, n (%)	28 (73.7)	47 (51.6)	34 (53.1)	109 (56.5)
Age, median (range)	54 (25-77)	53 (24-76)	54 (19-72)	54 (19-78)
Years from diagnosis, median (IQR)	8.5 (5.0-14.0)	9.0 (4.0-13.0)	7.5 (2.0-14.0)	8.0 (4.0-13.5)
Presence of comorbidities, n (%)	25 (65.8)	60 (65.9)	46 (75.0)	133 (68.9)
Main comorbidities †				
Hypertension, n (%)	12 (31.6)	28 (30.8)	20 (31.3)	60 (31.1)
Diabetes, n (%)	5 (13.2)	8 (8.8)	3 (4.7)	16 (8.3)
Obesity, n (%)	2 (5.3)	7 (7.7)	5 (7.8)	14 (7.3)
Osteoporosis, n (%)	3 (7.9)	5 (5.5)	5 (7.8)	13 (6.7)
Dyslipidaemia, n (%)	6 (15.8)	11 (12.1)	9 (14.1)	26 (13.5)
Ulcer/Stomach disease, n (%)	1 (2.6)	3 (3.3)	7 (10.9)	11 (5.7)
Thyroid disease, n (%)	6 (15.8)	14 (15.4)	6 (9.4)	26 (13.5)
Fibromyalgia, n (%)	3 (7.9)	7 (7.7)	10 (15.6)	20 (10.4)
Previous anti-TNF therapy				
Adalimumab, n (%)	8 (21.1)	38 (41.8)	35 (54.7)	81 (42.0)
Certolizumab, n (%)	4 (10.5)	4 (4.4)	1 (1.6)	9 (4.7)
Etanercept, n (%)	21 (55.3)	48 (52.7)	17 (26.6)	86 (44.6)
Infliximab, n (%)	5 (13.2)	1 (1.1)	11 (17.2)	17 (8.8)
Reason for switching				
Loss of efficacy, n (%)	30 (78.9)	76 (83.5)	48 (75.0)	154 (79.8)
Injection reactions/adverse events, n (%)	6 (15.8)	15 (16.5)	12 (18.7)	33 (17.1)
No compliance/patient dissatisfaction, n (%)	2 (5.3)	0 (0.0)	4 (6.2)	6 (3.1)
DAS28-CRP, mean (SD)	4.1 (0.9)	3.8 (1.0)	-	-
ASDAS-CRP, mean (SD)	-	-	2.9 (1.0)	-
BASDAI, mean (SD)	-	-	6.0 (2.1)	-
EQ-5D-5L, mean (SD)	0.71 (0.19)	0.73 (0.11)	0.69 (0.17)	0.71 (0.15)

Abbreviations: ASDAS: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score; ax SpA, axial spondyloarthritis; BASDAI: Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP: C-reactive protein; DAS: disease activity score; IQR: interquartile range; PsA: psoriatic arthritis; RA: rheumatoid arthritis; SD: standard deviation.

† Comorbidities present in at least 5% of total patients.

vious treatment and quality of life measures were assessed at baseline.

Results. A total of 193 patients were enrolled in 30 study centers, including 38 (19.7%) subjects with RA, 91 (47.2%) with PsA and 64 (33.2%) with axSpA (Table I). Overall, 56.5% of patients were female and the median age was 54 years (range: 19-78). The proportion of female patients was higher in RA (73.7%) than in PsA (51.6%) and axSpA (53.1%). Comorbidities were present in 133 out of 193 patients enrolled (68.9%), and the most frequently reported comorbidities were hypertension (31.1%), dyslipidemia (13.5%), thyroid disease (13.5%) and fibromyalgia (10.4%). Previous TNFi treatment included etanercept (44.6%), adalimumab (42.0%), infliximab (8.8%) and certolizumab (4.7%). More specifically, more than half of patients were treated with etanercept (55.3% RA and 52.7% PsA), while those with axSpA were more frequently treated with adalimumab (54.7%). Reasons for switching from previous TNFi included secondary loss of efficacy (79.8%), injection-site or infusion reactions or adverse events (17.1%)

and lack of compliance or patient dissatisfaction (3.1%). At baseline mean DAS28-CRP scores for RA (4.1) and PsA (3.8) patients were within the moderate disease activity status, whereas for axSpA patients the mean ASDAS-CRP (2.9) and BASDAI (6.0) scores indicated, on average, a high disease activity and a suboptimal disease control. Mean EQ-5D-5L values were similar between different diseases, being 0.71 for RA, 0.73 for PsA and 0.69 for axSpA patients.

Conclusions. This analysis provides a detailed description of the baseline characteristics of patients with RA, PsA and axSpA enrolled in the GO-BEYOND-Italy real-world study. A number of similarities and differences between patients with distinct diseases were described in this cohort. Effectiveness of second line golimumab treatment in RA, PsA and axSpA patients treated after TNFi failure are expected with the final results of the GO-BEYOND-Italy.

Keywords: Axial spondyloarthritis, Psoriatic arthritis, Real world.

SWITCH DA ADALIMUMAB ORIGINATOR A BIOSIMILARE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA INFIAMMATORIA INTESTINALE ASSOCIATA A SPONDILOARTRITE: APPROCCIO PAZIENTE-CENTRICO INTERDISCIPLINARE

P029

A. Palermo¹, R. Pileggi², A. Spinella¹, F. Lumetti¹, A. Curatolo², E. Bigi³, E. Villa², C. Salvarani¹, A. Bertani², G. Sandri¹

¹Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Unità di Gastroenterologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ³Università di Modena e Reggio Emilia, Modena

Scopo del lavoro. L'uso dei biosimilari è in crescente diffusione in Europa nella pratica clinica, soprattutto nel campo delle malattie immuno-mediate. Si tratta di prodotti biologici molto simili alla molecola originator in termini di sicurezza, qualità ed efficacia che hanno ottenuto l'autorizzazione dai principali enti regolatori. Nell'ultimo decennio numerosi studi ne hanno dimostrato l'efficacia anche nella "real life". Tuttavia ancora pochi studi sono stati eseguiti sul loro utilizzo nelle malattie infiammatorie intestinali (IBD) associate a spondiloartrite (SpA). L'obiettivo dello studio è di valutare nella "real life" l'efficacia, la sicurezza e l'immunogenicità del passaggio dall'originator di adalimumab a un farmaco biosimilare in pazienti con IBD associata a SpA.

Materiale e Metodi. Abbiamo arruolato 12 pazienti affetti da IBD associata a SpA che sono stati switchati al biosimilare di adalimumab: M/F 6/6, età media 52 ± 12 DS, durata dell'IBD 10 ± 6 DS (anni), durata della malattia articolare $9,8 \pm 5,3$ DS (anni). In particolare, 9 pazienti affetti dalla malattia di Crohn (CD), 3 da rettocolite ulcerosa (UC), 5 con coinvolgimento assiale, 6 con coinvolgimento periferico, 1 con coinvolgimento sia assiale che periferico. L'attività di malattia è stata valutata utilizzando indici clinici standard: indice di attività della malattia di Crohn (CDAI) per CD e Mayo/Mayo partial per UC, BASDAI (coinvolgimento assiale) e DAS28-PCR (coinvolgimento periferico) per SpA, al basale dopo 3 mesi.

Risultati. Al momento dello switch tutti i pazienti erano in remissione/ bassa attività di malattia: media di Mayo-Mayo/Partial < 2 , media CDAI 14.5, media DAS28-PCR 2.78, media BASDAI 2.4. La durata media del trattamento con adalimumab originator era di 4,3 anni. Dopo 3 mesi di adalimumab biosimilare la retention rate era del 75% (9 pazienti); 2 pazienti interrompevano il trattamento per inefficacia sulla malattia articolare, in uno di questi pazienti veniva riscontrata la positività agli anticorpi anti-adalimumab; 1 paziente sviluppava un evento avverso (prurito diffuso) e per questo motivo veniva reintrodotta la terapia con il farmaco originator. Non vi erano differenze statisticamente significative in termini di attività di malattia: BASDAI ($2,56 \pm 1,17$ DS vs. $2,37 \pm 1,29$ DS, $p=0,74$) DAS28-CRP ($2,89 \pm 0,74$ DS vs. $2,58 \pm 0,76$ DS, $p=0,40$), CDAI ($14,5 \pm 11$ DS, $15,0 \pm 11,0$), media del Mayo-Mayo/Partial < 2 . Inoltre non vi erano differenze significative nei valori di PCR prima e dopo lo switch ($p>0,5$). A 6 mesi la retention rate si manteneva del 75% (Tabella I).

Conclusioni. I nostri dati supportano l'uso dei farmaci biosimilari come alternativa sicura, efficace e potenzialmente più economica del farmaco biologico originator nei pazienti con IBD-SpA.

Keywords: Spondiloartrite, Biosimilare, IBD.

Tabella I - Indici di attività di malattia (9 pazienti).

	Basale	A tre mesi
BASDAI media \pm DS	$2,56 \pm 1,17$	$2,37 \pm 1,29$
DAS-28 PCR media \pm DS	$2,89 \pm 0,74$	$2,58 \pm 0,76$
Mayo-Mayo/partial media (UC)	< 2	< 2
CDAI media (CD) \pm DS	$14,5 \pm 11$	$15,0 \pm 11,0$

BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index): < 4 malattia inattiva o lieve, ≥ 4 malattia attiva

DAS 28 (Disease Activity Score): $\leq 2,6$ remissione, $> 2,6-3,2$ attività bassa, $> 3,2-5,1$ attività moderata, $> 5,1$ attività alta

Mayo Full (Rettocolite ulcerosa): 0-2 remissione; 3-5 attività lieve, 6-10 attività moderata, > 10 attività grave

Mayo Partial (Rettocolite ulcerosa): < 2 remissione; 2-4 attività lieve, 5-7 attività moderata, > 7 attività grave

CDAI (Crohn's Disease Activity Index): ≤ 150 remissione, 151-219 attività di malattia lieve, 220-450 attività moderata, > 450 attività grave o molto grave

PERSISTENCE OF USTEKINUMAB (UST) OR TNF INHIBITOR (TNFI) TREATMENT IN PSORIATIC ARTHRITIS (PSA): INSIGHTS FROM THE LARGE, PROSPECTIVE, MULTINATIONAL, REAL-WORLD PSABIO COHORT

P030

E. Gremese¹, L. Gossec², S. Siebert³, P. Bergmans⁴, K. de Vlam⁵, B. Joven-Ibáñez⁶, T.V. Korotaeva⁷, W. Noël⁸, M.T. Nurmohamed⁹, P.P. Sfikakis¹⁰, E. Theander¹¹, J.S. Smolen¹²

¹Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; ²Sorbonne Université and Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France; ³University of Glasgow, United Kingdom, ⁴Janssen-Cilag BV, Breda, The Netherlands; ⁵Universitair Ziekenhuis Leuven, Belgium; ⁶University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁷VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁸Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium; ⁹Reade and VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ¹⁰National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Greece; ¹¹Janssen-Cilag AB, Solna, Sweden; ¹²Medical University of Vienna, Austria

Purpose of the work. Several biologic DMARDs (bDMARDs) exist for PsA, TNFi and UST being the earliest on European markets. Treatment persistence reflects a mix of effectiveness and adverse events (AEs); persistence data are limited in PsA. We report a comparative analysis of 1-year persistence of UST and TNFi within the PsABio cohort.

Materials and Methods. PsABio is an observational, multinational study of PsA patients treated with 1st- to 3rd-line UST or TNFi. Treatment persistence (up to 15 months of follow-up) was defined as time between start of first bDMARD

treatment in PsABio, and either stop or switch to another bDMARD, or withdrawal. UST and TNFi persistence is shown by Kaplan-Meier curves and compared using Cox regression analysis, with propensity score (PS) to adjust for baseline-imbalanced demographic and disease-related covariates (age, sex, bDMARD line, BMI, Clinical Disease Activity index for Psoriatic Arthritis, 12-item PsA Impact of Disease, Fibromyalgia Rapid Screening Tool score, co-treatments with MTX, NSAIDs, glucocorticoids, cardiovascular/metabolic comorbidities, dactylitis, enthesitis and body surface area [BSA]).

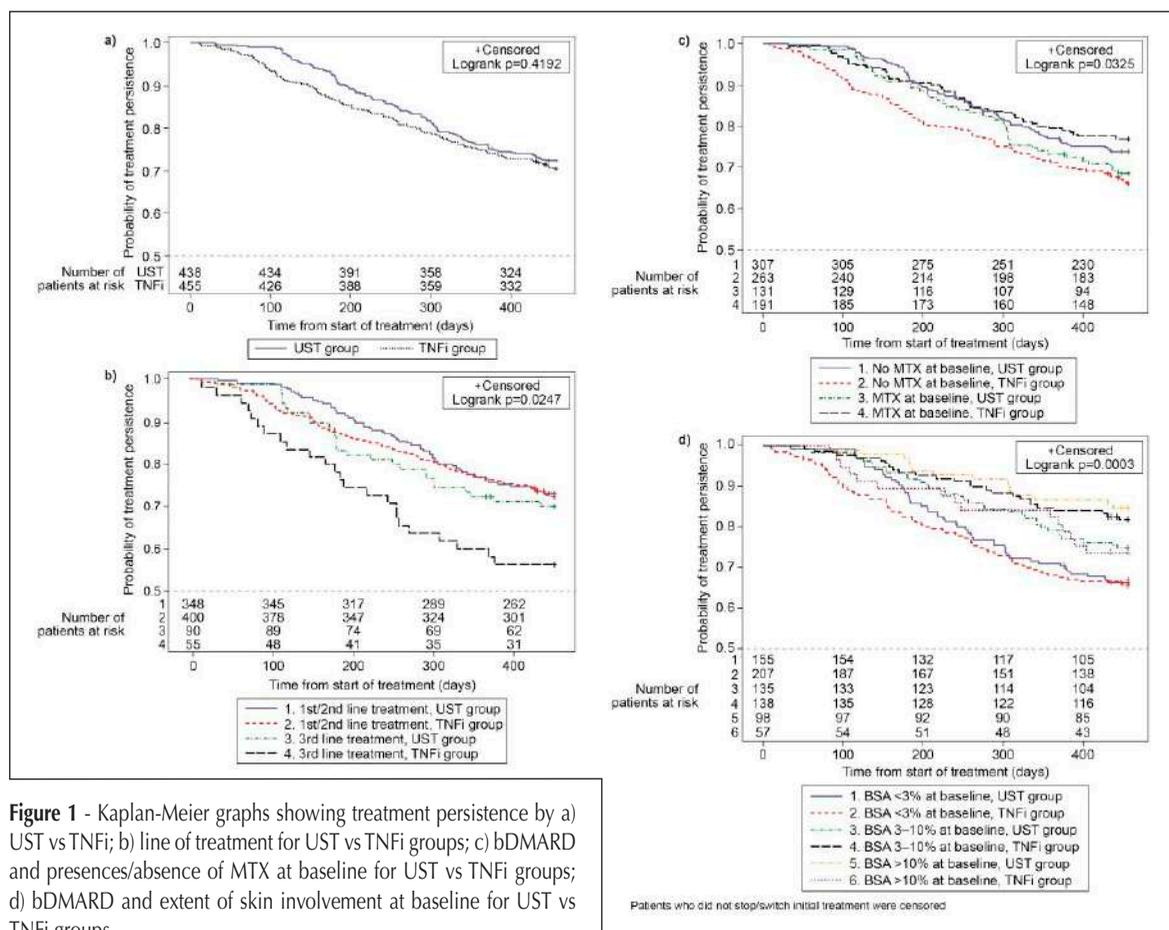


Figure 1 - Kaplan-Meier graphs showing treatment persistence by a) UST vs TNFi; b) line of treatment for UST vs TNFi groups; c) bDMARD and presences/absence of MTX at baseline for UST vs TNFi groups; d) bDMARD and extent of skin involvement at baseline for UST vs TNFi groups.

Factors including concomitant MTX use and skin involvement (BSA <3%, 3-10% and >10%), were added to investigate their impact on the PS-adjusted treatment effect.

Results. Of 438 and 455 patients who started UST and TNFi, 121 (28%) and 134 (29%), respectively stopped or switched treatment before Month 15, with differences according to treatment line (Figures 1a and 1b). Reasons for stop/switch were related to safety/AEs in 12% (UST) and 28% (TNFi) of patients, and effectiveness (joints, nails or skin) in 77% (UST) and 69% (TNFi) of patients. Observed mean time on drug was 397 and 385 days for UST and TNFi groups, respectively (1st-line 410/397 days, 2nd-line 390/382 days, 3rd-line 381/338 days). Figure 1b shows similar persistence for all drugs and treatment lines, except for lower persistence in TNFi 3rd line. In PS-adjusted Cox analysis, no statistically significant difference between UST and TNFi persistence was seen; hazard ratio (HR [95% CI]) for stop/switch bDMARD (UST vs TNFi) was 0.82 (0.60, 1.13). Patients treated with bDMARD

monotherapy (without MTX) and those with extensive skin involvement (BSA >10%) at baseline showed significantly better persistence for UST (HR 0.61 [0.42, 0.90] and 0.41 [0.19, 0.89] respectively; unadjusted Kaplan-Meier graphs shown in Figures 1c and 1d). Other factors added to the PS-adjusted Cox model did not show significant effects.

Conclusions. In this real-world PsA cohort, persistence was generally comparable for UST and TNFi, but some clinical situations led to better drug persistence with UST compared to TNFi - particularly monotherapy, more extensive skin involvement, and 3rd-line treatment. Our data emphasise the importance of skin involvement for patients with PsA.

Acknowledgement: This study was funded by Janssen.

Keywords: *Treatment persistence, Ustekinumab, Psoriatic arthritis.*

EFFECT OF SEX ON DISEASE CHARACTERISTICS AND DISEASE IMPACT IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS (PSA): INSIGHTS FROM THE REAL-WORLD (RW), OBSERVATIONAL MULTINATIONAL PSABIO COHORT

P031

E. Gremese¹, M.T. Nurmohamed², I.E. van der Horst-Bruinsma³, A.W. Van Kuijk², S. Siebert⁴, P. Bergmans⁵, K. de Vlam⁶, B. Joven-Ibáñez⁷, T.V. Korotaeva⁸, A.W.R. Noël⁹, P.P. Sfikakis¹⁰, E. Theander¹¹, J.S. Smolen¹², L. Gossec¹³

¹Fondazione Policlinico Agostino Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; ²Reade and VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ³VU University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands; ⁴University of Glasgow, United Kingdom; ⁵Janssen-Cilag BV, Breda, The Netherlands; ⁶Universitair Ziekenhuis Leuven, Belgium; ⁷University Hospital 12 de Octubre, Madrid, Spain; ⁸VA Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia; ⁹Janssen Pharmaceutica NV, Beerse, Belgium; ¹⁰National and Kapodistrian University of Athens Medical School, Athens, Greece; ¹¹Janssen-Cilag AB, Solna, Sweden; ¹²Medical University of Vienna, Austria; ¹³Sorbonne Université and Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Purpose of the work. Female sex has been associated with more severe disease and poorer treatment outcomes in PsA. The effects of sex on disease characteristics and disease impact in PsA were investigated, using data of 929 consecutive patients from PsABio.

Materials and Methods. PsABio is a RW, non-interventional European study in PsA patients treated with UST or TNFi.

Observed male and female baseline data were described and compared using 95% CI.

Results. Women in PsABio (n=512 [55%]) were numerically older than men (mean [SD]: 50.5 [12.7]/48.7 [12.3] years, respectively). Women were more obese (BMI>30); % (95% CI): F: 35 (30, 39), M: 24 (20, 29), men more overweight (BMI >25-30): F: 31 (27, 36), M:51 (46, 57).

Figure 1 - Comparison of the observed percentage of male and female patients with selected disease characteristics.

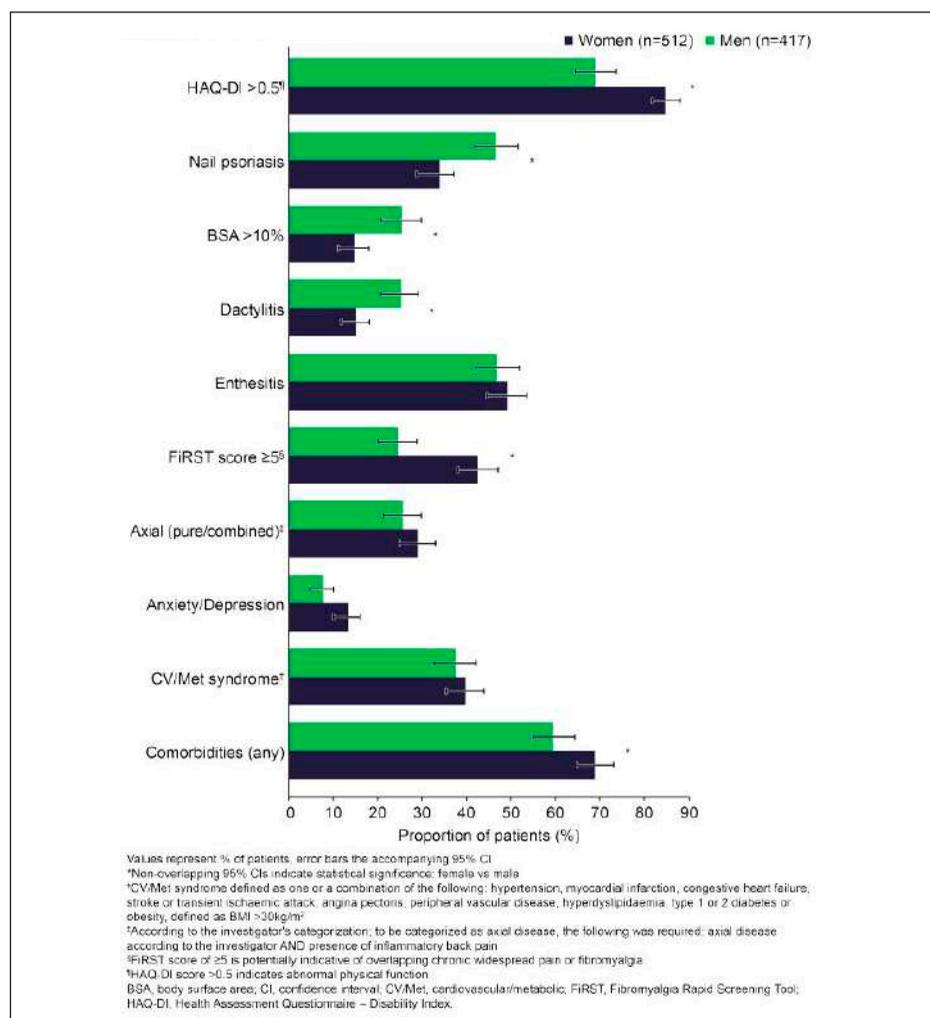
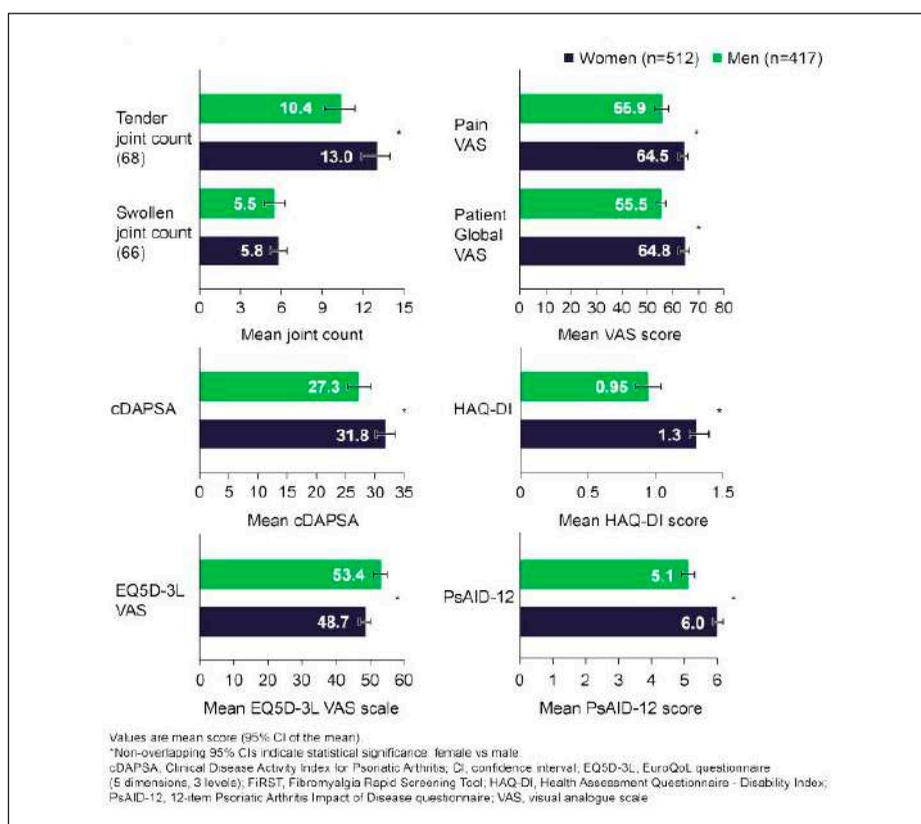


Figure 2 - Comparison of disease score in male and female patients.



Age at diagnosis, delay from first symptom to diagnosis, and disease duration were similar for both sexes. Women entered PsABio more often on 3rd-line treatment whereas men started on 1st-line biologic treatment more often (F/M: 1st-line 47%/55%; 2nd-line 34%/33%; 3rd-line 20%/12%). Numerically, concomitant MTX was given more often to women vs men (32% vs 27%). At baseline, 60% of women and 64% of men were on NSAIDs; 7.9% and 2.5% on antidepressant drugs. Women had significantly more comorbidities, with numerically more cardiovascular disease and anxiety/depression, and three times more inflammatory bowel disease. Women had significantly higher 68 tender joint counts (TJC): 13.0 vs 10.4, while 66 swollen joint counts were not significantly different: 5.8 vs 5.5. Axial or combined axial-peripheral disease was similarly frequent, in 29% of women and 26% of men (Figures 1 and 2). Clinical Disease Activity index for Psoriatic Arthritis (cDAPSA) was higher in women (31.8 vs 27.3); patient-reported levels of pain, global disease activity (VAS scales) and higher TJC contributed to this. While enthesitis prevalence (based on Leeds Enthesitis Index) was comparable, men had signifi-

cantly more frequent dactylitis, nail disease and worse skin psoriasis. At baseline, 3.4% of women vs 7.1% of men, were in MDA. Regarding physical functioning (HAQ-DI), impact of disease (PSAID-12) and quality of life (EQ5D-3L health state), women with PsA starting a bDMARD expressed significantly greater negative impact and more limitations due to their disease (Figure 2).

Conclusions. Women with PsA starting a bDMARD presented with worse outcomes over a range of assessments compared with men (higher patient-reported pain and disease activity, TJC, and worse physical functioning and QoL), while men had worse dactylitis and psoriasis. Follow-up analysis will report whether the effects of biologic therapy are different in both sexes. The increased prevalence features associated with pain and impact on functioning and QoL may indicate the need for a more comprehensive treatment approach for women, to avoid unnecessary bDMARD stop or switch.

Acknowledgement: PsABio is supported by Janssen.

Keywords: Gender effect, Psoriatic arthritis, Disease impact.

SECUKINUMAB 150 MG SIGNIFICANTLY IMPROVED SIGNS AND SYMPTOMS OF NON-RADIOGRAPHIC AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: 52-WEEK RESULTS FROM THE PHASE III PREVENT STUDY

P032

V. Fucci¹, J. Braun², R. Blanco³, E. Dokoupilova⁴, L.S. Gensler⁵, A. Kivitz⁶, S. Hall⁷, H. Kameda⁸, D. Poddubnyy⁹, M. Van De Sande¹⁰, D. Van Der Heijde¹¹, A. Wiksten¹², B.O. Porter¹³, H.B. Richards¹², S. Haemmerle¹², A. Deodhar¹³

¹Novartis Farma, Origgio (Varese); ²Ruhr Univ. Bochum, Germany; ³Marqués de Valdecilla, Santander, Spain;

⁴Uherske Hradiste and Univ. of Veterinary and Pharma. Sciences, Brno, Czech Republic; ⁵Univ. of California, San Francisco, USA;

⁶Altoona Center for Clinical Research, Duncansville, USA; ⁷Monash Univ., Melbourne, Australia;

⁸Toho Univ., Tokyo, Japan; ⁹Charité Universitäts Medizin, Berlin, Germany; ¹⁰Rheumatology and Immunology Center, Amsterdam, The Netherlands;

¹¹Univ. Medical Centre, Leiden, The Netherlands; ¹²Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland;

¹³Novartis Pharma. Corp., East Hanover, USA; ¹⁴Oregon Health & Science Univ., Portland, USA

Objectives. Axial spondyloarthritis (axSpA) spectrum covers radiographic axSpA and non-radiographic axSpA (nr-axSpA). PREVENT (NCT02696031) is the first phase III, placebo (PBO) controlled study evaluating secukinumab (SEC) 150 mg with (LD) or without loading (NL) dose, in patients (pts) with nr-axSpA.1 The aim was to report efficacy through Wk 52 and safety up to two years for the PREVENT study.

Methods. 555 pts fulfilling ASAS criteria for axSpA plus abnormal CRP and/or MRI, without evidence of radiographic changes in sacroiliac (SI) joints according to modified New York Criteria for AS were enrolled. All images were assessed centrally before inclusion. Pts were randomised (1:1:1) to SEC 150 mg with LD, NL, or PBO at baseline (BL). LD pts received SEC 150 mg at Wks 1, 2, 3, and 4, and then every 4 wks (q4wk) starting at Wk 4. NL pts received SEC 150 mg at BL and PBO at Wks 1, 2, and 3, and then 150 mg q4wk. Switch to open-label (OL) SEC 150 mg or standard of care (SoC) was permitted after Wk 20. Primary endpoint was ASAS40 at Wk 16 (LD) and at Wk 52 (NL) in anti-TNF-naïve pts. Secondary endpoints (overall population) included ASAS40, BASDAI50, SI joint bone marrow edema (BME) score by MRI at Wks 16 and 52 and ASDAS-CRP inactive disease (ID) at Wk 52. Endpoints were analysed according to statistical hierarchy. Analysis used non responder imputation

through Wk 52. Safety analyses included all pts who received >1 dose of study treatment.

Results. Overall, 481 pts completed 52 wks with no major differences in retention across groups: 84.3% (156/185; LD), 89.7% (165/184; NL) and 86.0% (160/186; PBO). BL characteristics were similar across groups; 90% pts were anti-TNF-naïve, 56-58% pts had elevated CRP, 71-75% pts had evidence of SI joint inflammation by MRI. Proportion of pts who switched to OL or SoC between Wks 20 and 48 was 52.1% (LD), 49.2% (NL), and 67.4% (PBO). Primary endpoints at Wk 16 and Wk 52 were met (Table). SEC 150 mg LD or NL significantly improved secondary endpoints at Wk 16 and 52 vs PBO (Table). SEC significantly reduced SI joint MRI BME score vs PBO at Wk 16 (-1.68 and -1.03 vs -0.39; P=0.0197 and 0.026, LD and NL respectively). No unexpected safety signals were reported.

Conclusion. SEC 150 mg provided significant and sustained improvement in signs and symptoms of pts with nr-axSpA through Wk 52. MRI BME scores were reduced accordingly. There was no major difference between LD and NL. Safety of SEC was consistent with previous reports.

Keywords: Secukinumab, Axial spondyloarthritis, Non-radiographic.

Table

Endpoints, % responders	Wk	SEC 150 mg LD (N = 185)	SEC 150 mg NL (N = 184)	PBO (N = 186)
Primary				
ASAS40 in anti-TNF-naïve pts	16	41.5 [‡]	42.2 [‡]	29.2
	52	35.4 [‡]	39.8 [‡]	19.9
Secondary				
ASAS40	16	40.0 [‡]	40.8 [‡]	28.0
	52	33.5 [‡]	38.0 [‡]	19.4
BASDAI50	16	37.3 [‡]	37.5 [‡]	21.0
	52	30.8 [‡]	35.3 [‡]	19.9
ASDAS-CRP ID	16	20.5 [†]	21.7 [†]	8.1
	52	15.7	23.9 [‡]	10.2
[†] P < 0.001; [‡] P < 0.05 vs PBO (P values are adjusted for multiplicity of testing at Wks 16 and 52. Unadjusted P value for ASDAS-CRP ID at Wk 16). Missing values were imputed as non-response. N, number of randomised pts				

SECUKINUMAB DEMONSTRATES A CONSISTENT SAFETY PROFILE IN PATIENTS WITH PSORIASIS, PSORIATIC ARTHRITIS AND ANKYLOSING SPONDYLITIS OVER LONG TERM: UPDATED POOLED SAFETY ANALYSES

P033

F. Frigerio¹, A. Deodhar², I.B. McInnes³, X. Baraliakos⁴, K.A. Reich^{5,6}, A. Gottlieb⁷, M. Lebwohl⁸, S. Schreiber⁹, B. Weibin¹⁰, K. Marfo¹¹, H. Richards¹¹, L. Pricop¹⁰, A. Shete¹¹, J. Safi¹⁰, P.J. Mease¹

¹Novartis Pharma, Origgio; ²Oregon Health & Science University, Portland, USA; ³University of Glasgow, United Kingdom;

⁴Ruhr-University Bochum, Germany; ⁵University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany;

⁶Skinflammation® Center, Hamburg, Germany; ⁷Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA; ⁸Mount Sinai Hospital,

New York, USA; ⁹University Hospital Schleswig-Holstein, Kiel, Germany; ¹⁰Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, USA;

¹¹Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹²Swedish Medical Center and University of Washington, Seattle, USA

Objectives. Pooled safety data has been reported with secukinumab (SEC) in patients (pts) with Psoriatic arthritis (PsA), Ankylosing Spondylitis (AS) and Psoriasis (PsO). The aim of this study is to report longer-term safety data of SEC treatment in PsA, AS, PsO pts up to 5 years.

Methods. The integrated clinical trial safety dataset included

data pooled from 28 randomised controlled clinical trials of SEC 300 or 150 or 75 mg in PsO (11 Phase 3 and 8 Phase 4 trials), PsA (5 Phase 3 trials), and AS (4 Phase 3 trials), along with post-marketing safety surveillance data with a cut-off date of 25 December 2018. Adverse events (AEs) were reported as exposure-adjusted incident rates (EAIRs) per 100

Table I - Selected AEs of interest with SEC across pooled clinical trials.

Variable	PsO	PsA	AS
	SEC N=8819	SEC N=2678	SEC N=1140
Exposure (Days), Mean (SD)	623.9 (567.7)	816.2 (580.7)	1130.1 (583.0)
Death, n (%)	15 (0.2)	13 (0.5)	10 (0.9)
Selected AE's of interest, EAIR (95% CI)			
Serious infections ¹	1.4 (1.2, 1.6)	1.8 (1.5, 2.2)	1.2 (0.9, 1.6)
<i>Candida</i> infections ²	2.9 (2.7, 3.2)	1.5 (1.2, 1.9)	0.7 (0.5, 1.1)
IBD ³	0.01 (0.0, 0.05)	0.03 (0.0, 0.1)	0.03 (0.0, 0.2)
Crohn's disease ³	0.1 (0.05, 0.2)	0.1 (0.04, 0.2)	0.4 (0.24, 0.7)
Ulcerative colitis ³	0.1 (0.08, 0.2)	0.1 (0.04, 0.2)	0.2 (0.1, 0.5)
MACE ⁴	0.4 (0.3, 0.5)	0.4 (0.3, 0.6)	0.7 (0.4, 1.0)
Uveitis ⁵	0.01 (0.0, 0.05)	0.1 (0.04, 0.2)	1.2 (0.9, 1.7)
Malignancy ⁶	0.9 (0.7, 1.0)	1.0 (0.77, 1.3)	0.5 (0.3, 0.8)
¹ Rates for system organ class; ² Rates for high level term; ³ Rates for preferred term (PT); IBD for unspecified IBD; ⁴ Rates for Novartis MedDRA Query term; ⁵ Rates for standardized MedDRA query term – ⁶ malignancies and unspecified tumour ⁷ ; EAIR, exposure adjusted incidence rate per 100 pt-years; N, number of pts in the analysis			

Table II - Summary of SEC post-marketing safety.

Exposure (PTY)	PSUR1 26Dec14 -25Jun15	PSUR2 26 Jun - 25Dec15	PSUR3 26Dec15 -25Jun16	PSUR4 26Jun - 25Dec16	PSUR5 26Dec16 -25Dec17	PSUR6 26Dec17 - 25Dec18	Cumulative
	1838	7450	16871	28549	93744	137325	
n (Reporting rate PTY)							
Serious infections	89 (4.8)	149 (2.0)	232 (1.4)	475 (1.7)	649 (0.7)	1841 (1.3)	3980 (1.4)
Malignancy	2 (0.1)	15 (0.2)	21 (0.1)	50 (0.2)	225 (0.2)	422 (0.3)	788 (0.3)
Total IBD	4 (0.2)	12 (0.2)	37(0.2)	46 (0.2)	185 (0.2)	340 (0.3)	693 (0.2)
MACE	6 (0.3)	15 (0.2)	16 (0.1)	39 (0.1)	151 (0.2)	238 (0.2)	504 (0.2)
PSUR, periodic safety update report; PTY, pt-treatment years							

pt-years. Analyses included all pts who received at least 1 dose of SEC.

Results. A total of 12637 pts (8819, 2678 and 1140 pts with PsO, PsA and AS, with an exposure of 15063.1, 5984.6 and 3527.2 pt-years, respectively) were included. The most frequent AE was upper respiratory tract infection and EAIR per 100 pt-years for IBD, malignancies and MACE remained low. The EAIR per 100 pt-years for adverse events (AEs) of special interest are reported in Table I. The cumulative post-marketing

exposure to SEC was estimated to be ~285,811 pt-years across the approved indications. Safety data from post-marketing surveillance are reported in Table II.

Conclusions. In this long-term analysis across clinical trials and post-marketing surveillance, of pts with PsO, PsA and AS, SEC was well tolerated, with a safety profile consistent with previous reports.

Keywords: *Spondyloarthritis, Secukinumab, Safety.*

SECUKINUMAB PROVIDES SIGNIFICANT IMPROVEMENT OF SPINAL PAIN IN PATIENTS WITH AXIAL SPONDYLOARTHRITIS: RESULTS FROM THE 24-WEEK PHASE 3 SKIPPAIN STUDY

P034

G. Lipsi¹, D. Poddubnyy¹, E. Pournara¹, A. Zielinska¹, A. Baranauskai¹, A. Jiménez¹, P. Kumari¹, B. Schulz¹, M. Rissler¹, C. Perella¹, H. Marzo-Ortega¹

¹Novartis Pharma AG, Origgio (Varese); ²Charité, Berlin, Germany; ³Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland;

⁴Warszawa, Kliniczna, Poland; ⁵Lithuanian University of Health Sciences, Kaunas, Poland; ⁶H.U. Virgen del Rocío, Sevilla, Spain;

⁷Novartis Healthcare Pvt. Ltd., Hyderabad, United Kingdom; ⁸Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁹Novartis Pharma AG,

Basel, Switzerland; ¹⁰Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland

Background. Spinal inflammation causing back pain is a hallmark of axial spondyloarthritis (axSpA) mainly affecting the sacroiliac joints and spine. Spinal pain is the most burdensome symptom resulting in substantial functional limitations and impairment of health-related quality of life.

Objectives. SKIPPAIN (NCT03136861) evaluated efficacy

and safety of secukinumab (SEC) in reducing spinal pain in patients (pts) with axSpA who had an inadequate response to NSAIDs.

Methods. SKIPPAIN, a 24 week (wk), randomised, double-blind, multicentre trial, enrolled axSpA pts (aged >18 years) with active disease defined by Bath Ankylosing Spondylitis

Table I - Patient Demographics and BL Characteristics.

Characteristic	SEC 150 mg	PBO
	N = 285	N = 95
Age (years) ¹	42.3 (11.9)	40.9 (12.2)
Female ²	106 (37.2)	39 (41.1)
Time since onset of back pain (years) ¹	13.2 (10.1)	12.3 (9.6)
HLA-B27 positive ²	233 (81.8)	76 (80.0)
hsCRP (mg/L) ¹	13.0 (21.5)	13.2 (23.5)
Elevated hsCRP (>5 mg/L) ²	140 (49.1)	49 (51.6)
Previous exposure to TNF- α inhibitors ²	34 (11.9)	11 (11.6)
Spinal pain NRS Score, 0-10 (average) ¹	7.27 (1.37)	7.31 (1.31)
Spinal pain NRS Score, 0-10 (nocturnal) ¹	7.31 (1.42)	7.40 (1.35)
Spinal pain NRS Score, 0-10 (total) ¹	7.23 (1.51)	7.22 (1.48)
BASDAI ¹	7.09 (1.22)	6.91 (1.38)
ASDAS ¹	3.75 (0.89)	3.67 (0.84)
Peripheral arthritis ²	104 (36.5)	30 (31.6)

¹mean (Standard Deviation), ²n (%).
hsCRP, high-sensitivity CRP; N, number of randomized pts; n, number of evaluable pts; NRS, numerical rating scale

Table II - Inferential Analysis of Achieving Spinal Pain and BASDAI Score <4.0 Using Logistic Regression Model at Wk 8.

Variable	Treatment Group	n/N (%)	Odds ratio versus PBO	95% CI	P-value
Spinal Pain NRS Score (Average)	SEC 150 mg	91/285 (31.9)	1.89	(1.08, 3.33)	0.0264
	PBO	19/95 (20.0)			
Spinal Pain NRS Score (Nocturnal)	SEC 150 mg	77/285 (27.0)	1.72	(0.95, 3.10)	0.0720
	PBO	17/95 (17.9)			
Spinal Pain NRS Score (Total)	SEC 150 mg	92/285 (32.3)	2.38	(1.31, 4.31)	0.0043
	PBO	16/95 (16.8)			
BASDAI score	SEC150 mg	95/285 (33.3)	1.75	(1.01, 3.04)	0.0466
	PBO	22/95 (23.2)			

P-values are from a Logistic regression model with treatment as the principle factor and prior exposure to TNF inhibitors and naïve/inadequate responders to TNF inhibitors as stratification factors. Missing values were imputed as non-responders. N, Number of randomised pts; n, Number of pts who are responders/evaluable pts.

Disease Activity Index (BASDAI) score >4 and average spinal pain numerical rating scale (NRS) score >4 at baseline (BL) and inadequate response to >2 NSAIDs >4 wks. The trial had a PBO-controlled period from BL to Wk 8 and a SEC 150/300 mg period from Wk 8 to Wk 24. Primary and key secondary endpoints were superiority of SEC 150 mg compared to PBO in achieving average spinal pain score <4 on a 0-10 NRS and BASDAI score <4 at Wk 8, respectively.

Results. 380 axSpA pts (269 (70.8%) AS and 111 (29.2%) nr-axSpA) were randomised to SEC 150 mg (N=285) or PBO (N=95). Demographic and BL characteristics are presented in Table I. Proportion of responders, in terms of average spinal pain, was 31.9% vs 20.0% for SEC vs PBO ($p<0.05$) and pro-

portion of pts with BASDAI score of <4 was 33.3% vs 23.2% for SEC vs PBO ($p<0.05$), respectively at Wk 8 (Table II). After Wk 8, responder rates increased with SEC treatment. No unexpected safety events were reported.

Conclusions. Secukinumab provided significant improvement of spinal pain in pts with axSpA. SEC was well tolerated with a safety profile consistent with previous reports.

References

1. Danve A, Deodhar A. Clin Rheumatol. 2019; 38: 625-34.
2. Deodhar A, et al. Arthritis Res Ther. 2019; 21: 111.

Keywords: *Secukinumab, Spinal, Pain.*

SECUKINUMAB IMPROVES CLINICAL AND IMAGING OUTCOMES IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS AND AXIAL MANIFESTATIONS WITH INADEQUATE RESPONSE TO NSAIDS: WEEK 52 RESULTS FROM THE MAXIMISE TRIAL

P035

M. Salis¹, X. Baraliakos², L. Gossec³, E. Pournara⁴, S. Jeka⁵, R. Blanco⁶, S. D'Angelo⁷, G. Schett⁸, B. Schulz⁴, M. Rissler⁴, K. Nagar⁹, C. Perella⁴, L.C. Coates¹⁰

¹Novartis Pharma Italy, Origgio, (Varese); ²Rheumazentrum Ruhrgebiet Herne, Ruhr-University Bochum, Germany; ³Sorbonne Université, Paris; ⁴Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ⁵2nd University Hospital, CM UMK, Bydgoszcz, Poland; ⁶Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander, Spain; ⁷Rheumatology Department of Lucania and Rheumatology Institute of Lucania (IRel), San Carlo Hospital of Potenza; ⁸University of Erlangen-Nuremberg, Erlangen, Germany; ⁹Novartis Healthcare Pvt. Ltd, Hyderabad, India; ¹⁰University of Oxford, United Kingdom

Objectives. Although axial disease may affect up to 70% of patients (pts) with Psoriatic Arthritis (PsA), evidence on efficacy of biologics in the treatment of axial manifestations in such pts is limited, particularly as validated classification criteria for this PsA subtype are not yet available. MAXIMISE (NCT02721966) is the first randomised controlled trial evalu-

ating efficacy of a biologic in the management of the axial PsA manifestations and showed that secukinumab (SEC) 300 and 150 mg provided rapid and significant improvement in ASAS20 responses in these pts through week (Wk) 12.2 Here we present 52 wks efficacy results and imaging data from the MAXIMISE trial.

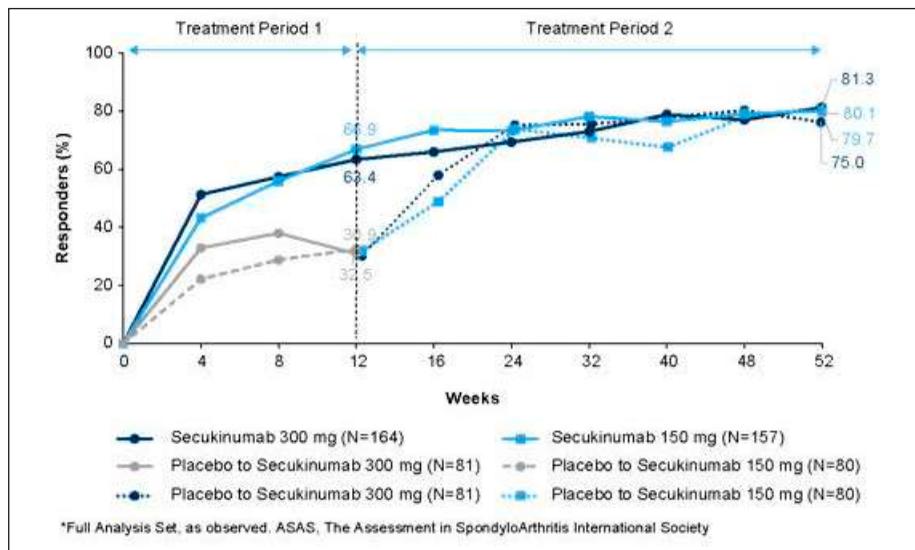


Figure 1 - ASAS20 Response over 52 Wks*.

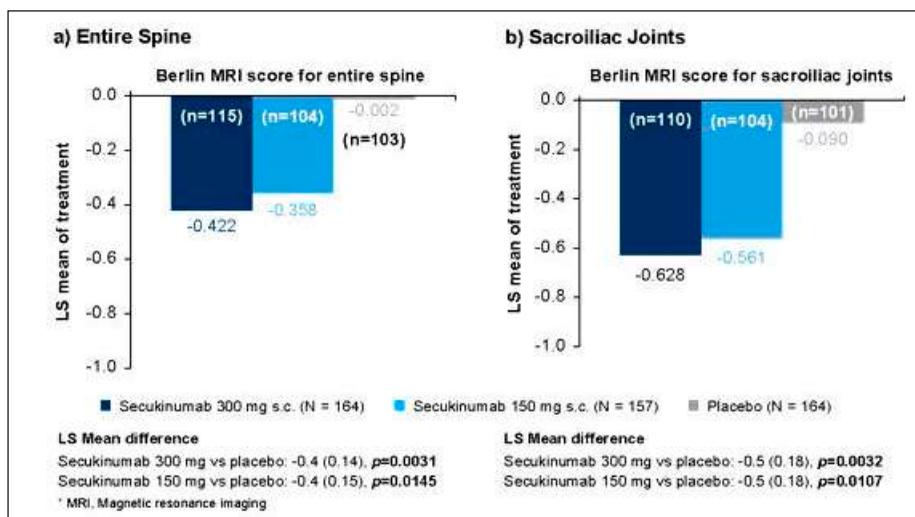


Figure 2 - Total Berlin MRI score for the Entire Spine and Sacroiliac Joints Wk 12.

Methods. This phase 3b, double-blind, placebo (PBO)-controlled, multicentre 52-wk trial included 498 pts (aged ≥ 18 years) with a diagnosis of PsA classified by CASPAR criteria, spinal pain VAS score $\geq 40/100$, BASDAI score ≥ 4 despite use of at least two NSAIDs. Pts were randomised to SEC 300 mg (N=167) or SEC 150 mg (N=165) or PBO (N=166) wkly for 4 wks and every 4 wks thereafter. At Wk 12, PBO pts were re-randomised to SEC 300/150 mg. The primary endpoint was ASAS20 response with SEC 300 mg at Wk 12. The key secondary endpoint was ASAS20 response with SEC 150 mg at Wk 12. Wk 52 data are presented as observed. Bone marrow oedema of the entire spine and sacroiliac joints were assessed centrally with Berlin MRI scores at Baseline, Wk 12 and Wk 52.

Results. Primary and key secondary endpoints were met; ASAS20 responses were sustained and increased further through Wk 52. 75%/79.7% of the PBO pts re-randomised at Wk 12 to SEC 300/150 mg achieved ASAS20 response at Wk

52 (Figure 1). ASAS40 responses at Wk 52 were 69.1% [SEC 300 mg], 64.5% [SEC 150 mg], 62.5% [PBO-SEC 300 mg], and 54.1% [PBO-SEC 150 mg]. At baseline, 59.5% [SEC 300 mg], 53.5% [SEC 150 mg] and 64.2% [PBO] of the pts had positive MRIs for the sacroiliac joints and/or the spine with Berlin MRI score ≥ 1 . The reductions of Berlin MRI score for entire spine and sacroiliac joints were statistically significant for SEC 300/150 pts mg vs. placebo (Figure 2a and b). There were no new or unexpected safety findings.

Conclusions. Secukinumab improved all evaluated ASAS responses through Wk 52 in PsA pts with axial manifestations and inadequate responses to NSAIDs and led to significant reduction of inflammatory MRI lesions in the spine and the Sacroiliac Joints. The safety profile through Wk 52 was consistent with previous reports.

Keywords: *Secukinumab, Axial manifestations, Maximise.*

PREDICTIVE FACTORS FOR SWITCHING IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS STARTING ANTI-TNF, ANTI-IL23 OR ANTI-IL17 BIOLOGICAL DRUGS: A MONOCENTRIC REAL-LIFE STUDY

P036

A. Ortolan, G. Cozzi, A. Calligaro, T. Del Ross, M. Favaro, M. Felicetti, F. Ometto, M. Zen, A. Doria, M. Lorenzin, R. Ramonda
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Medicina DIMED, Università di Padova

Objective. Biological Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs) targeting Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha, Interleukin (IL)-23 and IL-17, have been approved for Psoriatic Arthritis (PsA) treatment, in this chronological order. The aims of our study were to evaluate

- 1) predictors of first bDMARD failure, including mechanism of action,
- 2) factors associated to failure of multiple (≥ 2) therapies.

Materials and Methods. Consecutive patients attending our Rheumatology Unit, classified as PsA according to CASPAR criteria and beginning treatment with bDMARDs in the period 2004-2020, were enrolled. Demographic, clinical and laboratory data were collected, including Disease Activity in Psoriatic Arthritis (DAPSA), PASI (Psoriasis Area and Severity Index), Health Assessment Questionnaire (HAQ). Date and reason for switching were collected. Baseline characteristics were compared between switchers (≥ 1 switch/swap) and non-switchers. Kaplan-Meier curves were used to assess differences in time-to-first bDMARD-discontinuation according to the targeted cytokine. A multivariable Cox-Proportional-Hazard (PH) model was built to evaluate the influence of

Table 1 - Baseline characteristics monocentric cohort, comparison between switchers and non switchers.

Characteristics	Non-switchers N=130	Switchers N=106	p-value
Female sex	42 (32)	62 (58)	<0.0001
Mean age (years)	57.0 (46.0-65.0)	58.0 (49.0-65.0)	0.66
Mean psoriatic arthritis duration (years)	15.0 (10.0-22.0)	15 (10.0-21.0)	0.94
Mean psoriasis duration (years)	25.0 (16.0-36.0)	24.0 (15.0-32.0)	0.67
Family history	5 (4)	10 (9)	0.67
Psoriasis	110 (85)	91 (90)	0.73
Inflammatory bowel disease	1 (1)	3 (3)	0.22
Uveitis	3 (2)	0 (0)	0.31
Tender joints (66/68 joint count)	5.0 (2.0-8.0)	4.0 (2.0-8.0)	0.44
Swollen joints (66/68 joint count)	2.0 (0.0-4.0)	2.0 (0.0-4.0)	0.60
VAS pain 0-10	7.0 (5.0-7.5)	7.0 (5.0-7.6)	0.90
VAS global health 0-10	6.0 (4.5-7.0)	6.5 (4.5-7.5)	0.35
CRP mg/L	6.0 (3.0-14.8)	5.0 (2.9-9.1)	0.37
ESR mm/h	15.0 (8.0-33.0)	19.0 (10.0-50.0)	0.42
DAPSA	20.3 (15.2-27.3)	18.9 (15.1-25.9)	0.67
Ledex Athesitis Index (0-4)	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (0.0-0.0)	0.69
Dactylitis (presence/absence)	16 (12)	3 (7)	0.23
HAQ	0.5 (0.25-1.0)	0.62 (0.25-1.5)	0.046
PASI 0-72	1.0 (0.3-3.0)	1 (0.6-2.7)	0.047
Smoking			
Non-smokers	77 (68)	73 (41)	0.46
Ever-smokers	29 (32)	28 (58)	
BMI	25.3 (22.9-27.7)	25.3 (23.4-27.6)	0.86
Updated Charlson Comorbidity Index			
Association therapy with a csDMARDs	41 (31)	33 (31)	0.94
First line biological drug			
Anti-TNF	104 (80)	96 (91)	-
Ustekinumab	14 (9)	6 (5)	-
Secukinumab	11 (8)	3 (3)	-
Other	1 (1)	0 (0)	-

Legend. VAS=Visual Analogue Scale; CRP=C-reactive Protein; ESR=Erythrocyte Sedimentation Rate; DAPSA= Disease Activity in Psoriatic Arthritis; HAQ=Health Assessment Questionnaire; PASI=Psoriasis Area and Severity Index; BMI=Body Mass Index; csDMARD=conventional synthetic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs. Significant results are highlighted in bold.

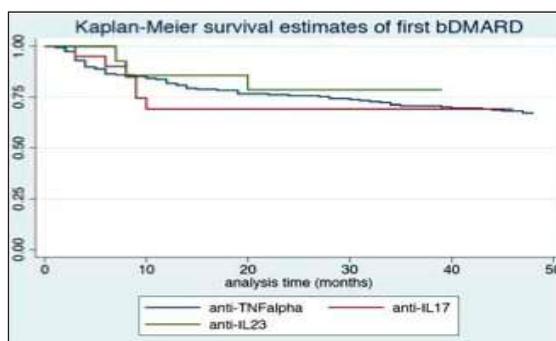


Figure 1 - Kaplan-Meier survival curves of first bDMARD according to mechanism of action.

mechanism of action (anti-TNF/IL-23/IL-17) and of negative prognostic factors for drug response on time to first bDMARD discontinuation. Furthermore, a multivariable logistic regression model was built to assess the association between negative prognostic factors for drug response (independent variables) and failure of ≥ 2 bDMARDs ("multifailure", outcome). P values ≤ 0.05 were considered significant.

Results. Our study included 236 patients, 104 (44%) females, mean age 55 ± 12 years, mean PsA duration 12 ± 9 years. Switchers had a higher female prevalence, a lower PASI and a worse HAQ at baseline compared to non-switchers (Table I). Mean time to first bDMARD discontinuation was 72 ± 58 months. Survival curves for anti-TNF, ustekinumab and secukinumab did not diverge significantly (log-rank test=0.83; $p=0.66$, Figure 1). The Cox PH model showed that female sex was independently associated to a higher risk of first bDMARD discontinuation (HR=2.39; 95%CI:1.50-3.81), while initiating therapy before 2015 was protective (HR=0.40; 95%CI:0.22-0.73). Other independent variables, including mechanism of action (HR=0.76; 95%CI:0.30-1.74 for secukinumab; HR=0.53; 95%CI 0.15-1.86 for ustekinumab; reference: anti-TNF), age (HR=1.00; 95%CI:0.99-1.03), baseline DAPSA (HR=0.98; 95%CI:0.96-1.00), PASI (HR=0.95; 95%CI:0.86-1.04), HAQ (HR=1.29; 95%CI:0.91-1.83), BMI (HR=1.02; 95%CI:0.98-1.07) and comorbidities (HR=1.10; 95%CI:0.92-1.31) were not associated to the outcome. In the logistic regression model, only female sex was significantly associated to failure of ≥ 2 therapies (OR=1.99, 95%CI:1.07-3.69); bDMARD mechanism of action, age, and initiating therapy before 2015 were instead not independently associated.

Conclusions. Female sex is a predictor of first bDMARDs discontinuation, while initiating therapy before 2015 was a protective factor against discontinuation, probably reflecting the lower number of available therapies before that time. Mechanism of action, comorbidities and BMI did not seem to impact first bDMARD discontinuation.

Keywords: Psoriatic arthritis, bDMARDs, Switch.

CONFRONTO TESTA-A-TESTA DI IXEKIZUMAB E ADALIMUMAB NEI PAZIENTI NAÏVE AI BIOLOGICI CON ARTRITE PSORIASICA ATTIVA: OUTCOME DI EFFICACIA E SICUREZZA TRATTI DA UNO STUDIO RANDOMIZZATO, IN APERTO, IN CIECO PER IL VALUTATORE DELLA DURATA DI 52 SETTIMANE

P037

J.S. Smolen¹, P. Nash², H. Tahir³, H. Schulze-Koops⁴, L. Li⁵, M. Hojnik⁵, A.M. Gellett⁵, S.L. Leage⁵, S.G. Pillai⁵, P.J. Mease⁶, P. Bottini⁷

¹Medical University of Vienna, Australia; ²School of Medicine, Griffith University, Brisbane, Queensland, Australia; ³Barts Health, Londra, United Kingdom; ⁴Ludwig-Maximilians University of Munich, Monaco di Baviera, Germany; ⁵Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ⁶Swedish Medical Center/Providence St. Joseph Health and University of Washington, Seattle, WA, USA; ⁷Rheumatology Medical Science Liaison, Eli Lilly, Italia S.p.A., Firenze

Background. Nello studio SPIRIT-H2H (NCT03151551), ixekizumab (IXE) è stato superiore ad adalimumab (ADA) alla settimana (sett.) 24 in termini di raggiungimento simultaneo di ACR50 e miglioramento del 100% dal basale del punteggio PASI100 nei pazienti (pz) con PsA attiva. Riportiamo la sicurezza e l'efficacia finali alla sett.52 e l'efficacia in sottogruppi per uso concomitante di MTX.

Metodi. Pz con PsA attiva che soddisfacevano i criteri CASPAR, >=3/66 articolazioni dolenti e >=3/68 articolazioni tumefatte, superficie corporea (BSA) interessata da psoriasi >=3%, nessun precedente trattamento con bDMARD e precedente risposta inadeguata a >=1 DMARD sintetico convenzionale sono stati randomizzati 1:1 a IXE o ADA in aperto (a dosi in base alla presenza o meno di psoriasi da moderata a severa [BSA >=10%, PASI >=12 e sPGA >=3 basali]) per 52 sett. Gli obiettivi comprendevano la percentuale di pz che ottenevano simultaneamente una risposta ACR50+PASI100,

ACR20/50/70, PASI75/90/100, indice NAPSI =0, attività minima della malattia (MDA), attività della malattia molto bassa (VLDA, definita come MDA 7/7), DAPSA LDA (Disease Activity in Psoriatic Arthritis attività della malattia bassa), remissione DAPSA, indice LEI (Leeds Enthesitis Index) =0, indice SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) per l'entesite =0, indice LDI-B (Leeds Dactylitis Index-Basic) =0 e variazione dal basale >=0,35 dell'indice HAQ-DI (HAQ-Disability Index). L'efficacia è stata inoltre analizzata in sottogruppi in base all'uso concomitante di MTX. Gli outcome di efficacia sono stati analizzati utilizzando la regressione logistica con imputazione non responder per i dati mancanti. Nessun aggiustamento per molteplicità. Sono riepilogati gli outcome di sicurezza per i pz che hanno ricevuto >=1 dose di trattamento sperimentale.

Risultati. Complessivamente, l'87% dei pz IXE (N=283) e l'84% di quelli ADA (N=283) ha completato la sett. 52. IXE

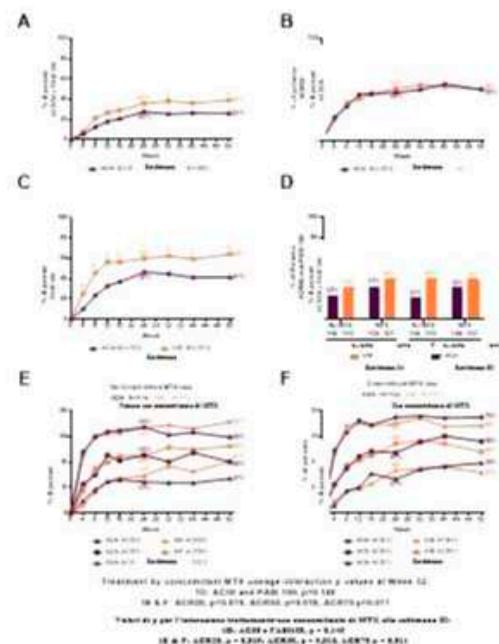


Figura 1. Percentuale di pazienti che hanno ottenuto (A) una risposta ACR50 e PA S100 simultanea, (B) una risposta ACR50 e (C) PA S100 fino alla settimana 52. (D) Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR50 e PA S100 simultanea alle sett. 24 e 52 per uso concomitante di MTX durante lo studio. Percentuale di pazienti che hanno ottenuto una risposta ACR20/50/70 con (E) nessun uso concomitante di MTX o (F) uso concomitante di MTX fino alla settimana 52 dello studio. Dei 332 pazienti con uso concomitante di csDMARD, 334 assumevano MTX e 55 un altro csDMARD (etfunomide, sulfasalazina o ciclosporina). *p <0,05, tp <0,01, zp <0,001.

Tabella I - Outcome di efficacia alla settimana 52.

	Settimana 24			Settimana 52		
	IXE N = 283	ADA N = 283	Valore di p	IXE N = 283	ADA N = 283	Valore di p
ACR20	195/283 (69)	204/283 (72)	0,400	197/283 (70)	195/283 (69)	0,791
ACR70	90/283 (32)	73/283 (26)	0,111	100/283 (35)	97/283 (34)	0,733
PASI75	227/283 (80)	195/283 (69)	0,002	222/283 (78)	194/283 (69)	0,006
PASI90	203/283 (72)	158/283 (56)	<0,001	206/283 (73)	153/283 (54)	<0,001
NAPSI = 0*	111/191 (58)	88/177 (50)	0,082	129/191 (68)	104/177 (59)	0,060
MDA	135/283 (48)	100/283 (35)	0,003	134/283 (47)	116/283 (41)	0,106
VLDA	49/283 (17)	29/283 (10)	0,015	66/283 (23)	54/283 (19)	0,109
DAPSA LDA (†14)	174/283 (61)	171/283 (60)	0,737	174/283 (61)	166/283 (59)	0,428
Remissione DAPSA (‡4)	75/283 (27)	51/283 (18)	0,016	85/283 (30)	80/283 (28)	0,579
LEI = 0*	95/156 (60)	81/147 (55)	0,432	98/156 (62)	84/147 (57)	0,392
Indice SPARCC per l'entesite = 0*	107/189 (57)	77/171 (45)	0,019	107/189 (57)	83/171 (49)	0,097
LDI-B = 0*	37/42 (88)	54/58 (93)	0,658	35/42 (83)	47/58 (81)	0,820
HAQ-DI (≥0,35 CFB)†	168/252 (67)	166/254 (65)	0,741	168/252 (67)	164/254 (65)	0,805

I valori sono presentati in forma di n/N (%).
 Dopo l'iniziale chiusura del database ed esecuzione dell'analisi, nove pazienti che soddisfacevano i criteri basali di psoriasi attiva avevano al basale PASI = 0 e BSA >3% (un'incoerenza medica). Tale incoerenza non era stata prevista dal protocollo né dal piano di analisi statistica ed è stata risolta dal giudizio clinico. L'analisi primaria è stata nuovamente condotta con tali pazienti considerati responder PASI100 in caso di PASI = 0 e BSA = 0 alla settimana 24.
 *Valutato per i pazienti con NAPSI >0 al basale.
 †Valutato per i pazienti con punteggio LEI >0 al basale.
 ‡Valutato per i pazienti con punteggio secondo l'indice SPARCC per l'entesite >0 al basale.
 §Valutato per i pazienti con punteggio LDI-B =0 al basale.
 ¶Valutato per i pazienti con punteggio HAQ-DI >0,35 al basale. Una risposta ≥0,35 CFB e la differenza minima clinicamente importante nell'HAQ-DI.
 Abbreviazioni: ACR, American College of Rheumatology; ADA, adalimumab; CFB, variazione rispetto al basale; DAPSA, Disease Activity in Psoriatic Arthritis; HAQ-DI, Health Assessment Questionnaire-Disability Index; IXE, ixekizumab; LDA, attività della malattia bassa; LDI-B, Leeds Dactylitis Index-Basic; LEI, Leeds Enthesitis Index; MDA, attività minima della malattia; PASI, Psoriasis Area and Severity Index; SPARCC, Spondyloarthritis Research Consortium of Canada; VLDA, attività della malattia molto bassa.

Tabella II - Outcome di sicurezza alla settimana 52.

	IXE N = 222	ADA N = 222
Eventi avversi emersi durante il trattamento	209 (73,9)	194 (68,6)
Lieve	95 (33,6)	85 (30,0)
Moderata	105 (37,1)	89 (31,4)
Severa	9 (3,2)	20 (7,1)
Eventi avversi seri	12 (4,2)	36 (12,4)
Interruzioni dovute a eventi avversi	12 (4,2)	21 (7,4)
Mortalità	0	0
Eventi avversi di speciale interesse		
Infezioni	119 (42,0)	111 (39,2)
Infezioni serie	5 (1,8)	3 (2,3)
Reazioni nel sito di iniezione	30 (10,6)	10 (3,5)
Reazioni allergiche di ipersensibilità	1 (0,4)	13 (4,6)
Potenziale analitico	1 (0,4)	0
Tubercosi	9 (3,2)	12 (4,2)
Eventi cerebro e cardiovascolari	5 (1,8)	7 (2,5)
Neoplasie maligne	0	4 (1,4)
Depressione	5 (1,8)	9 (3,2)
Malattia infiammatoria intestinale	2 (0,7)	0
Colite ulcerosa	1 (0,4)	0
Malattia di Crohn	1 (0,4)	0

[†] Il paziente ha sperimentato un lieve dolore nel sito di iniezione, fosse e capogiri alla visita il basale, che si sono risolti lo stesso giorno.

[‡] I criteri EPIIMAD (Epidemiologie des Maladies de l'Appareil Digestif) per la valutazione di sospetta malattia infiammatoria intestinale dell'iscono "probabile" e "accertata" i casi confermati. Solo 1 caso ha soddisfatto i criteri EPIIMAD di malattia infiammatoria intestinale confermata.

[§] L'evento è stato riportato come colite ulcerosa, è stato giudicato come possibile colite ulcerosa e non ha soddisfatto i criteri EPIIMAD di malattia infiammatoria intestinale confermata.

[¶] L'evento è stato riportato come colite ed è stato giudicato come probabile malattia di Crohn.
ADA, adalimumab; IXE, ixekizumab.

ha fornito una risposta significativamente maggiore rispetto ad ADA per ACR50+PASI100 simultanei alla sett.52 (Tabella I). L'azione di IXE è stata almeno pari a quella di ADA alla sett. 52 per tutti gli altri obiettivi. La risposta simultanea ACR50+PASI100 con IXE è stata numericamente maggiore rispetto ad ADA, indipendentemente dall'uso concomitante di MTX (Tabella I). L'interazione uso di MTX-trattamento era significativa per ACR20/50/70 alla sett. 52 ($p=0,019$, $p=0,016$, $p=0,011$, rispettivamente). Gli eventi avversi (AE) emersi durante il trattamento si sono verificati nel 73,9% e 68,6% dei pz, gli AE seri nel 4,2% e 12,4% e le interruzioni dovute a AE

nel 4,2% e 7,4% per IXE e ADA, rispettivamente (Tabella II).

Conclusioni. IXE ha offerto un miglioramento simultaneo significativamente maggiore di articolazioni e cute vs ADA fino alla sett.52. L'azione di IXE è stata almeno pari a quella di ADA in molteplici domini della PsA inclusi quelli muscoloscheletrici e cutanei fino alla sett. 52. I risultati in termini di sicurezza per IXE e ADA sono risultati coerenti con i loro profili di sicurezza già consolidati.

Keywords: *Ixekizumab, Artrite psoriasica attiva, Biologico-naïve.*

IL TRATTAMENTO PRECOCE DELLA SPONDILOARTRITE ASSIALE NON RADIOGRAFICA CON CERTOLIZUMAB PEGOL HA DETERMINATO MIGLIORAMENTI NEGLI OUTCOMES CLINICI E NEI PATIENT REPORTED OUTCOMES

P038

J. Kay¹, L. Gensler², A. Deodhar³, W. Maksymowych⁴, N. Haroon⁵, D. Birra⁶, S. Auteri⁷, N. de Peyrecave⁷, T. Kumke⁸, B. Hoepken⁸, L. Bauer⁸, M. Rudwaleit⁹

¹UMass Memorial Medical Center and University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA;

²University of California San Francisco, CA, USA; ³Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA;

⁴University of Alberta, Edmonton, Canada; ⁵University Health Network, Krembil Research Institute and University of Toronto, Canada;

⁶Ospedale San Giovanni di Dio e Ruggi di Aragona Salerno; ⁷UCB Pharma, Brussels, Belgium; ⁸UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany;

⁹Department of Internal Medicine and Rheumatology, Klinikum Bielefeld, Germany

Scopo del lavoro. Pazienti con spondiloartrite assiale (axSpA) spesso sperimentano ritardi diagnostici e di trattamento; un trattamento precoce con anti-TNF favorirebbe una risposta clinica migliore. Certolizumab pegol (CZP) ha dimostrato di migliorare i sintomi dell'axSpA non-radiografica (nr-axSpA) (1), tuttavia, non è noto se un trattamento precoce abbia un impatto sull'efficacia. In questa analisi vengono riportati gli

esiti clinici e riferiti dai pazienti con nr-axSpA attiva trattati con CZP o placebo (PBO) per 52 settimane, stratificati per durata dei sintomi.

Metodi. C-axSpAnd è uno studio multicentrico di fase 3, della durata di 3 anni, con un periodo in doppio cieco (52 settimane) controllato con PBO (1). I pazienti con una risposta inadeguata a ≥ 2 FANS, erano randomizzati 1:1 con PBO o CZP (400

Tabella I - Esiti clinici ed esiti riferiti dal paziente nei pazienti trattati con PBO o CZP stratificati per durata dei sintomi.

	Sett.	CZP (n=159)		PBO (n=158)	
		Durata dei sintomi < 5 anni (n=80)	Durata dei sintomi ≥ 5 anni (n=79)	Durata dei sintomi < 5 anni (n=77)	Durata dei sintomi ≥ 5 anni (n=81)
ASDAS-MI	12	46,3 (37)	24,1 (19)	9,1 (7)	3,7 (3)
% (n)	52	55,0 (44)	39,2 (31)	7,8 (6)	6,2 (5)
ASAS40	12	58,8 (47)	36,7 (29)	11,7 (9)	11,1 (9)
% (n)	52	65,0 (52)	48,1 (38)	18,2 (14)	13,6 (11)
BASDAI	0	6,7 (1,3; 80)	7,0 (1,5; 79)	6,9 (1,3; 77)	6,7 (1,3; 81)
Media (DS; n)	12	3,4 (2,1; 79)	4,5 (2,2; 78)	5,8 (2,1; 77)	5,6 (2,1; 81)
	52	2,8 (2,3; 79)	3,7 (2,5; 78)	5,5 (2,4; 77)	5,4 (2,2; 81)
Dolore spinale notturno	0	6,2 (2,7; 80)	7,1 (1,8; 78)	6,4 (2,2; 77)	6,8 (2,0; 81)
Media (DS; n)	12	2,8 (2,7; 79)	4,1 (2,5; 78)	5,5 (2,6; 77)	5,6 (2,5; 81)
	52	2,2 (2,7; 79)	3,2 (2,7; 78)	5,2 (2,7; 77)	5,7 (2,9; 81)
Affaticamento [a]	0	7,1 (1,5; 80)	7,2 (1,7; 79)	7,3 (1,3; 77)	7,2 (1,4; 81)
Media (DS; n)	12	3,8 (2,2; 79)	4,9 (2,4; 78)	6,1 (2,1; 77)	6,1 (2,3; 81)
	52	3,3 (2,7; 79)	4,1 (2,7; 78)	5,9 (2,3; 77)	6,0 (2,4; 81)
Rigidità mattutina [b]	0	6,7 (1,9; 80)	7,2 (1,7; 79)	6,8 (1,8; 77)	6,6 (1,8; 81)
Media (DS; n)	12	2,9 (2,3; 79)	4,3 (2,2; 78)	5,7 (2,6; 77)	5,4 (2,2; 81)
	52	2,2 (2,3; 79)	3,6 (2,4; 78)	5,3 (2,8; 77)	5,1 (2,4; 81)
PCS SF-36	0	35,0 (7,1; 80)	34,2 (7,0; 77)	34,0 (6,8; 77)	33,5 (7,2; 80)
Media (DS; n)	12	44,3 (8,4; 79)	40,9 (8,4; 78)	35,8 (7,3; 76)	36,0 (8,4; 81)
	52	47,6 (8,9; 79)	42,1 (9,4; 78)	37,3 (8,2; 76)	36,7 (8,3; 81)
MCS SF-36	0	41,7 (11,0; 80)	42,3 (11,0; 77)	41,7 (9,3; 77)	40,6 (10,8; 80)
Media (DS; n)	12	47,7 (9,5; 79)	45,2 (11,4; 78)	42,6 (10,6; 76)	43,7 (11,1; 81)
	52	47,1 (10,5; 79)	47,3 (11,2; 78)	41,9 (11,9; 76)	43,4 (11,0; 81)

I valori mancanti sono stati imputati utilizzando l'ultima osservazione portata a termine in doppio cieco, per ASDAS-MI e ASAS40, considerati come non risposta. [a] D1 di BASDAI; [b] Media di D5 e D6 di BASDAI. ASAS40: Valutazione nella risposta del 40% della Società internazionale della spondiloartrite, (Assessment in SpondyloArthritis Society 40%); ASDAS-MI: Punteggio dell'attività della malattia di spondilite anchilosante - Miglioramento importante (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score - Major Improvement); BASDAI: Indice di attività della malattia da spondilite anchilosante di Bath (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index); CZP: certolizumab pegol; DS: deviazione standard; MCS: sintesi della componente mentale (Mental Component Summary); PBO: placebo; PCS: sintesi della componente fisica (Physical Component Summary); SF-36: Sondaggio in forma breve a 36 item (36-Item Short Form Survey, SF-36); sett.: settimana.

mg alle Settimane 0/2/4, seguito da 200 mg ogni 2 settimane). L'analisi post-hoc riferisce gli esiti alle Settimane 12 e 52 nei pazienti stratificati per durata dei sintomi al basale (<5 e ≥5 anni; <3 e ≥3 anni). Gli esiti includevano: valutazione degli indici ASDAS-MI (Major-Improvement), ASAS40, BASDAI, del dolore spinale notturno, della fatigue, della rigidità mattutina e la PCS/MCS del questionario SF-36. I pazienti i cui dati fossero mancanti, o osservati dopo sospensione del trattamento in doppio cieco, erano considerati non-responder e valutati secondo il metodo last observation carried forward per l'ultima valutazione effettuata nel periodo di trattamento in doppio cieco.

Risultati. Dei 317 pazienti, 159 erano randomizzati a CZP, 158 a PBO. La durata mediana dei sintomi al basale era 4,9 (1,0-41,9) anni per CZP e 5,2 (1,1-38,2) anni per PBO. Alle Settimane 12 e 52, i tassi dei responder all'indice ASDAS-MI e ASAS40, e i miglioramenti del BASDAI, del dolore spinale notturno, della fatigue, della rigidità mattutina e del PCS SF-36 erano notevolmente migliori nei pazienti CZP con sintomi di durata minore (<5 anni al basale) rispetto a quelli con sintomi di durata maggiore (Tabella I). Nei pazienti PBO, le risposte erano basse e non c'è stata una tendenza costante negli

outcome per durata dei sintomi (Tabella). Usando un cut-off a 3 anni, i tassi dei responder per ASDAS-MI e ASAS40 sono risultati maggiori nei pazienti CZP con una minore durata dei sintomi. Alla Settimana 52, hanno raggiunto l'indice ASDAS-MI il 56,4% (31/55) dei pazienti con durata dei sintomi <3 anni e il 42,3% (44/104) con durata ≥3 anni, mentre, per la risposta ASAS40, rispettivamente, il 65,5% (36/55) e 51,9% (54/104) dei pazienti.

Conclusioni. I pazienti nr-axSpA trattati con CZP con una durata dei sintomi minore mostravano miglioramenti maggiori nei sintomi della malattia e nella qualità della vita, indicando che un trattamento precoce con CZP può essere vantaggioso.

Bibliografia

1. Deodhar A. Arthritis Rheumatol. 2019; doi: 10.1002/art.40866.

Disclosures: Questo studio è stato finanziato da UCB Pharma, stesura da parte di Costello Medical.

Keywords: Spondiloartrite assiale, Certolizumab pegol, Non-radiografica.

in doppio cieco sono stati imputati utilizzando il metodo last observation carried forward (LOCF).

Risultati. I pazienti con nr-axSpA (n=317) sono stati randomizzati a CZP (n=159) o PBO (n=158). Il 79% (n=125) e il 34% (n=54) dei pazienti trattati con CZP e PBO, rispettivamente, hanno completato la Settimana 52 dello studio. Alla Settimana 12, i pazienti trattati con CZP hanno mostrato un miglioramento maggiore nel punteggio II dell'Indice dei problemi del sonno rispetto ai pazienti trattati con PBO (variazione media dal basale: 4,8 [CZP] rispetto a 2,2 [PBO]; $p<0,001$). Miglioramenti sono stati osservati anche in altri PRO (Tabella I). Entro la Settimana 12, percentuali maggiori di pazienti trattati con CZP rispetto a PBO hanno manifestato almeno una risposta MCID per la fatigue (85,4% e 57,6%, rispettivamente) e nel dolore spinale notturno (82,8% e 58,9%, rispettivamente); i risultati sono stati mantenuti fino alla Settimana 52.

Conclusioni. I pazienti con nr-axSpA trattati con CZP hanno mostrato miglioramenti sostanziali nella qualità del sonno e in altri esiti clinici importanti per i pazienti.

Bibliografia

1. Deodhar A. Arthritis Rheumatol. 2018; 70 (S9): 2073-4.
2. van der Heijde D. Rheumatology (Oxford). 2017; 56: 1498-509.
3. Hays R. Sleep Med. 2005; 6: 41-4.
4. Dworkin RH. J Pain. 2008; 9: 105-21.

Disclosure: Questo studio è stato finanziato da UCB Pharma. I servizi editoriali sono stati forniti da Costello Medical.

Keywords: *Spondiloartrite assiale, Certolizumab pegol, Esiti riferiti dal paziente.*

EFFICACIA E SICUREZZA A 52 SETTIMANE DI IXEKIZUMAB NEI PAZIENTI CON SPONDILOARTRITE ASSIALE RADIOGRAFICA (R-AXSPA)/SPONDILITE ANCHILOSANTE (SA) NAÏVE AI TRATTAMENTI BIOLOGICI O CON PRECEDENTE RISPOSTA INADEGUATA/INTOLLERANTI AGLI INIBITORI DEL FATTORE DI NECROSI TUMORALE

P040

K. Gaffney¹, D. Aletaha², A. Bradley³, M.H. Nassab³, S. Liu-Leage³, R. Micheroli⁴, L. Maldera⁵

¹Department of Rheumatology, Norfolk and Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norwich, United Kingdom;

²Medical University of Vienna, Austria; ³Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ⁴Universitätsspital Zürich, Klinik für Rheumatologie, Zurich, Switzerland; ⁵Rheumatology Medical Science Liaison Eli Lilly Italia S.p.A, Firenze

Background. La spondiloartrite assiale radiografica (r-axSpA) o spondilite anchilosante (SA) è una malattia infiammatoria cronica dello scheletro assiale associata a dolore importante, rigidità e flessibilità limitata, che determina una riduzione della qualità della vita. Due studi clinici hanno dimostrato l'efficacia e la sicurezza di ixekizumab (IXE), un anticorpo umanizzato IgG4 anti-IL-17A, nei pazienti con r-axSpA/SA

naïve ai biologici o con precedente risposta inadeguata/intolleranza agli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF) nell'arco di 16 settimane. Questo studio ha valutato l'effetto del trattamento su 52 settimane. Inoltre, è stata indagata l'influenza dell'infiammazione basale, misurata tramite proteina C reattiva (CRP) e/o RM spinale, sulla risposta ASAS40 alla settimana (sett.) 16.

Tabella 1 - Risultati di attività della malattia.

	COAST-V			COAST-W		
	PBO (N = 87)	IXEQ4W (N = 81)	IXEQ2W (N = 83)	PBO (N = 104)	IXEQ4W (N = 114)	IXEQ2W (N = 98)
ASAS20 n (%)						
Settimana 16	35 (40,2)	52* (64,2)	57* (68,7)	31 (29,8)	55* (48,2)	46* (46,9)
Settimana 52	n/a	53 (65,4)	59 (71,1)	n/a	60 (52,6)	47 (48)
ASAS40 n (%)						
Settimana 16	16 (18,4)	39* (48,1)	43* (51,8)	13 (12,5)	29* (25,4)	30* (30,6)
Settimana 52	n/a	43 (53,1)	42 (50,6)	n/a	39 (34,2)	30 (30,6)
BASDAI50 n (%)						
Settimana 16	15 (17,2)	34* (42)	36* (43,4)	10 (9,6)	25* (21,9)	23* (23,5)
Settimana 52	n/a	43 (53,1)	38 (45,8)	n/a	31 (27,2)	27 (27,6)
dolore spinale NRS						
Settimana 16 (LSM [ESM])	-1,7 (0,24)	-3,2* (0,25)	-3,2* (0,24)	-1,0 (0,24)	-2,4* (0,23)	-2,5* (0,25)
Settimana 52 (Media [DS])	n/a	-3,7 (2,68)	-3,5 (2,50)	n/a	-2,7 (2,81)	-2,7 (2,68)
Set di dati integrato COAST-V/W						
Risposta ASAS40 per sottogruppo, n/N, (%)						
	PBO (N = 191)	IXEQ4W (N = 195)	IXEQ2W (N = 181)			
CRP nella norma ≤5 mg/L	8/65 (12,3)	20/73* (27,4)	19/54* (35,2)			
CRP elevata >5 mg/L	21/126 (16,7)	48/122* (39,3)	54/127* (42,5)			
	PBO (N = 133)	IXEQ4W (N = 139)	IXEQ2W (N = 131)			
RM spinale						
Punteggio SPARCC <2	9/58 (15,5)	24/60* (40)	30/58* (51,7)			
Punteggio SPARCC ≥2	14/75 (18,7)	35/79* (44,3)	34/73* (46,6)			

N.B. I dati alla settimana 52 si riferiscono ai pazienti trattati in modo continuativo con IXE Q4W o IXE Q2W a partire dalla settimana 0

*p <0,001 vs PBO; †p <0,01 vs PBO; †p <0,05 vs PBO.

I valori di p sono calcolati in base al test esatto di Fisher per ASAS20, ASAS40 e BASDAI50; i valori di p per il dolore spinale sono calcolati tramite il modello MMRM (mixed model for repeated measures); i valori di p per i dati integrati sono calcolati tramite il test di Cochran-Mantel-Haenszel.

ASAS20 = miglioramento del 20% in base all'Assessment of SpondyloArthritis international Society; ASAS40 = miglioramento del 40% in base all'Assessment of SpondyloArthritis international Society; DS = deviazione standard; ESM = errore standard della media; IXEQ2W = 80 mg di ixekizumab per via sottocutanea ogni 2 settimane; IXEQ4W = 80 mg di ixekizumab per via sottocutanea ogni 4 settimane; LSM = media dei minimi quadrati; PBO = placebo; NRS = Scala di valutazione numerica da 0 (nessun dolore) a 10 (peggiore dolore immaginabile) (un valore negativo indica un miglioramento); SPARCC = Spondyloarthritis Research Consortium of Canada. BASDAI50 = Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index; CRP = proteina C reattiva; RM = risonanza magnetica.

Metodi. Sono stati analizzati i dati di due studi di fase 3 randomizzati, in doppio cieco, controllati vs placebo (PBO), condotti su pazienti che soddisfacevano i criteri ASAS (Assessment of Spondylo-Arthritis International Society) per SA ed erano naïve ai biologici (COAST-V, NCT02696785) o con esperienza pregressa di TNFi (COAST-W, NCT02696798). Abbiamo confrontato la percentuale di pazienti che avevano ottenuto una risposta ASAS20/40, un miglioramento del 50% dell'indice Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity basale (BASDAI50) e abbiamo valutato la variazione del dolore spinale. I dati mancanti sono stati gestiti utilizzando l'imputazione non responder per i tassi di risposta ASAS20/40 e BASDAI50 e il metodo mBOCF (modified Baseline Observation Carried Forward) per la variazione del dolore spinale rispetto al basale. Per indagare l'influenza dell'infiammazione basale sull'efficacia, abbiamo esaminato la risposta ASAS40 alla sett. 16 in base ai valori basali di CRP (nella norma; ≤ 5 o elevata; >5 mg/L) e/o del punteggio SPARCC (Spondyloarthritis Research Consortium of Canada) spinale alla RM (< 2 o ≥ 2) utilizzando un set di dati integrato COAST-V/W.

Risultati. Alla sett. 16, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con IXE rispetto a quelli trattati con

PBO ha ottenuto una risposta ASAS20/40 e BASDAI50 e una riduzione del dolore spinale. Le riduzioni dell'attività della malattia si sono mantenute fino alla sett. 52 (Tabella I). Tali risultati si sono verificati sia nei pazienti naïve ai biologici che nei pazienti con esperienza pregressa di TNFi. I dati di sicurezza sono stati coerenti con i precedenti studi su IXE. Alla sett. 16, nel set di dati integrato, un numero significativamente maggiore di pazienti trattati con IXE rispetto a PBO ha ottenuto una risposta ASAS40 indipendentemente dalla CRP o dal punteggio SPARCC spinale alla RM al basale.

Conclusioni. Fino alla sett. 52, il trattamento con IXE ha avuto un'efficacia prolungata nei pazienti naïve ai biologici e in quelli con esperienza pregressa di TNFi, senza segnali di sicurezza inattesi. Inoltre, alla sett.16, IXE si è dimostrato efficace (ASAS40) indipendentemente dai livelli di CRP o dal punteggio RM spinale al basale.

Presentato BSR2020; (https://academic.oup.com/rheumatology/article/59/Supplement_2/keaa111.274/5822523)

Keywords: *Ixekizumab, r-axSpA, Spondilite anchilosante.*

SERUM sCD40L LEVEL MAY PREDICT CLINICAL RESPONSE TO APREMILAST IN PATIENTS WITH PSORIATIC ARTHRITIS P041

V. Venerito, D. Natuzzi, R. Bizzoca, N. Lacarpia, F. Cacciapaglia, G. Lopalco, F. Iannone

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

Aim of the Study. The pathogenesis of Psoriatic Arthritis (PsA) involves several pathways, including the CD40/CD40L signaling which promotes the release of multiple cytokines. Transmembrane CD40L is also released as soluble form (sCD40L) and Phosphodiesterase 4 - (PDE4) seems to be involved in its cleavage.

Our aim was to investigate whether apremilast, a PDE4 inhibitor, could modify circulating level of sCD40L in PsA patients, and the possible associations of these changes with clinical response.

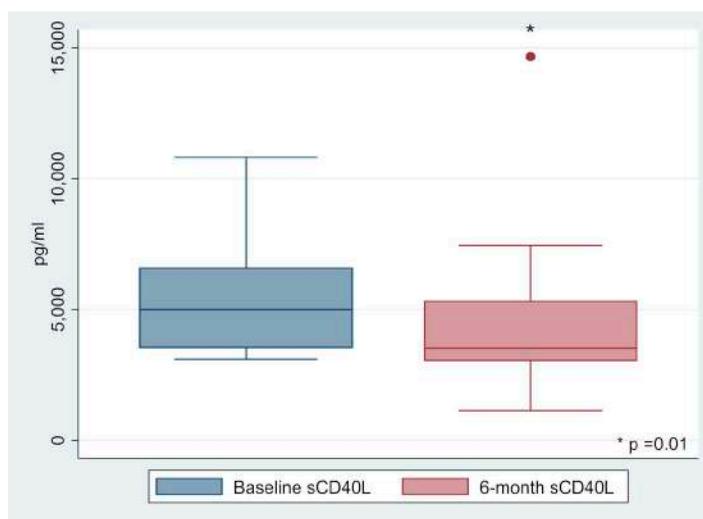
Methods. Consecutive PsA patients starting apremilast in routine clinical practice were prospectively observed. Disease Activity of Psoriatic Arthritis (DAPSA), Psoriasis Area Severity Index (PASI), Leeds Enthesitis Score (LEI), and serum samples were collected at baseline and at 6 months. Samples were run in a Bio-Plex Pro™ plate for sCD40L. To investigate the association of sCD40L level with DAPSA based mi-

nor response, low disease activity (LDA) and/or remission at 6 months of treatment, multivariate logistic regression models with backward selection ($p < 0.05$) were built.

Results. We studied 27 patients (16/27 women, 59.6%) with PsA and mean age (\pm SD) of 58.4 ± 10 years. A significant reduction of the mean values of DAPSA, LEI and PASI was observed at 6 months. Mean serum level of sCD40L decreased from baseline 5364 ± 2025 pg/ml to 4412 ± 2629 at 6 months ($p = 0.01$). Baseline DAPSA (OR 0.80, 95%CI 0.65-0.98) and sCD40L (OR 1.001, 95%CI 1.0001-1.0027) were independently associated with DAPSA LDA/remission at 6 months.

Conclusion. In PsA patients, sCD40L levels decrease upon apremilast treatment and may predict short-term clinical response to apremilast.

Keywords: sCD40L, Artrite psoriasica, Apremilast.



IXEKIZUMAB MIGLIORA I SEGNI E I SINTOMI DELL'ARTRITE PSORIASICA INDIPENDENTEMENTE DA SESSO, DURATA DELLA MALATTIA O INDICE DI MASSA CORPOREA IN DUE STUDI CLINICI DI FASE 3 RANDOMIZZATI

P042

L. Eder¹, S. Odhav², M. Korkosz³, A.T. Sprabery⁴, A.M. Gellett⁴, C.-Y. Lin⁴, S.Y. Park⁴, C.C. Bertram⁴, A. Ogdie⁵, R. Galetta⁶

¹Womens College Hospital, Toronto, Canada; ²Arthritis Clinic of Jackson, USA; ³Department of Rheumatology, Jagiellonian University Medical College, Krakow, Poland; ⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ⁵Department of Medicine Rheumatology, University of Pennsylvania, Philadelphia, USA; ⁶Rheumatology Medical Science Liaison, Eli Lilly, Italia S.p.A, Firenze

Background. Ixekizumab (IXE) è un anticorpo monoclonale ad alta affinità che si lega selettivamente all'interleuchina-17A. Durante 24 settimane (sett.) di trattamento, IXE ha determinato miglioramenti significativamente maggiori vs placebo (PBO) dei segni e dei sintomi di artrite psoriasica (PsA) attiva in due studi randomizzati di fase 3 (1, 2).

Valutare la coerenza della risposta clinica con IXE nei sottogruppi demografici di pazienti (pz) con PsA attiva.

Metodi. È stata analizzata la risposta clinica a IXE a partire da un database integrato di 2 studi di fase 3 randomizzati in doppio cieco condotti su pz naive ai farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia (bDMARD) (SPIRIT-P1) o su pz con precedente risposta inadeguata o intolleranti agli inibitori del TNF (SPIRIT-P2). Le analisi sono state condotte su sottogruppi definiti per sesso, indice di massa corporea (BMI) e durata della malattia (<5 o ≥5 anni) al basale per i pz randomizzati a PBO o al regime posologico approvato di IXE (80 mg ogni 4 sett. [IXE Q4W] con una dose iniziale di IXE da 160 mg). L'efficacia in ciascun sottogruppo è stata valutata come percentuale di pz che alla sett. 24 ottenevano un miglioramento ≥20%, 50% o 70% dal basale secondo i criteri ACR20/50/70 (American College of Rheumatology criteria) o la condizione di minimal disease activity. I dati mancanti sono stati imputati utilizzando l'imputazione non responder (NRI).

Risultati. I tassi di risposta alla sett. 24 (Tabella) sono stati significativamente maggiori (p<0,05) nei pz che ricevevano IXE vs PBO per tutti gli obiettivi valutati nei sottogruppi definiti in

base a sesso e durata di malattia e nei pz in sovrappeso e obesi (BMI) al basale. I tassi di risposta erano significativamente maggiori con IXE rispetto a PBO per ACR20 e ACR50 nel sottogruppo di pz normopeso (BMI) e per ACR50 nel sottogruppo di pz con obesità estrema (BMI). La valutazione della superiorità di IXE vs PBO nei sottogruppi sottopeso e obesità estrema era limitata dalle ridotte dimensioni del campione; solo tre pazienti (tutti trattati con IXE Q4W) erano sottopeso al basale. Per tutti gli obiettivi valutati, si sono osservati tassi di risposta numericamente maggiori con IXE Q4W nei pz di sesso maschile vs sesso femminile.

Conclusioni. IXE è stato superiore a PBO nel trattamento dei pz con PsA attiva alla sett. 24 indipendentemente dal sesso o dalla durata della malattia, così come nei sottogruppi normopeso, in sovrappeso e obesi (BMI).

Bibliografia

1. Mease, et al. Ann Rheum Dis. 2017.
2. Nash, et al. Lancet. 2017.

Adattato dall'abstract originale (c) di EULAR/BMJ.

Presentato per la prima volta a EULAR 2019 e pubblicato su Ann Rheum Dis 2019, 78: (Suppl. 2) 904-905; (<http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-eular.1474>). Ogni eventuale ristampa, materiale promozionale, materiale formativo ecc. deve avvenire tramite la fonte originaria (ARD/BMJ).

Keywords: Ixekizumab, Artrite psoriasica, bDMARDs.

Risposte cliniche nei sottogruppi demografici alla sett. 24 (NRI)								
	ACR20		ACR50		ACR70		MDA	
	PBO (N = 224)	IXE Q4W (N = 229)	PBO (N = 224)	IXE Q4W (N = 229)	PBO (N = 224)	IXE Q4W (N = 229)	PBO (N = 224)	IXE Q4W (N = 229)
Sesso								
Maschile	23/104 (22)	67/108 (62)*	12/104 (12)	51/108 (47)*	3/104 (3)	31/108 (29)*	9/104 (9)	38/108 (35)*
Femminile	32/120 (27)	60/121 (50)*	10/120 (8)	35/121 (29)*	3/120 (3)	21/121 (17)*	11/120 (9)	28/121 (23)#
Tempo dall'esordio dei sintomi, anni								
da 0 a <5	21/63 (33)	39/71 (55)*	11/63 (18)	28/71 (39)#	3/63 (5)	18/71 (25) #	11/63 (18)	24/71 (34)*
≥5	34/161 (21)	88/158 (56)*	11/161 (7)	58/158 (37)*	3/161 (2)	34/158 (22)*	9/161 (6)	42/158 (27)*
Categoria di BMI, kg/m²								
Sottopeso (<18,5)	0/0 (0)	0/3 (0)	0/0 (0)	0/3 (0)	0/0 (0)	0/3 (0)	0/0 (0)	1/3 (33)
Normopeso (≥18,5 e <25)	13/39 (33)	30/49 (61)*	6/39 (15)	20/49 (41)*	4/39 (10)	11/49 (22)	7/39 (18)	15/49 (31)
Sovrappeso (≥25 e <30)	19/90 (21)	37/67 (55)*	10/90 (11)	29/67 (43)*	2/90 (2)	20/67 (30)*	9/90 (10)	25/67 (37)*
Obeso (≥30 e <40)	18/74 (24)	47/84 (56)*	6/74 (8)	29/84 (35)*	0/74 (0)	18/84 (21)*	4/74 (5)	21/84 (25)*
Obesità estrema (≥40)	5/20 (25)	11/24 (46)	0/20 (0)	6/24 (25)*	0/20 (0)	2/24 (8)	0/20 (0)	3/24 (13)

I dati sono espressi come n/Ns (%), dove n = numero di responder e Ns = numero di pazienti in ciascun sottogruppo
 Valori di p in base al test esatto di Fisher. * = p <0,05, # = p <0,01, † = p <0,001
 ACR20/50/70 = miglioramento ≥20%, 50% o 70% dal basale in base ai criteri dell'American College of Rheumatology; BMI = indice di massa corporea; IXE Q4W = 80 mg di IXE ogni 4 sett.; MDA = attività minima della malattia; NRI = imputazione non-responder; PBO = placebo

TRE ANNI DI SECUKINUMAB: L'ESPERIENZA DEL NOSTRO CENTRO

P043

M. Di Penta, E. Celletti, E. Sabatini, F. Cipollone

Servizio di Reumatologia, U.O.C. di Clinica Medica, Ospedale SS Annunziata, Chieti

Scopo del lavoro. Da aprile 2017 è stato commercializzato secukinumab, anticorpo monoclonale anti-IL-17 indicato nel trattamento dell'Artrite Psoriasica (APs) e della Spondilite Anchilosante (SA). Tale molecola rappresenta una delle po-

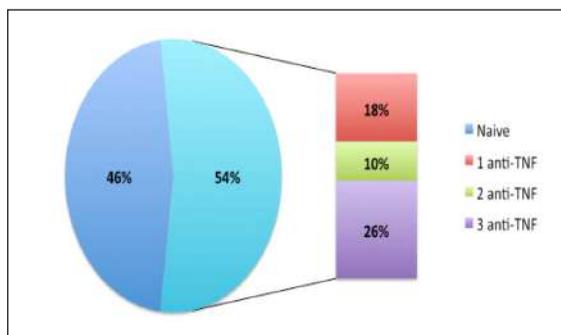


Figura 1 - Pazienti trattati con secukinumab: naive versus non responders ad anti-TNF α .

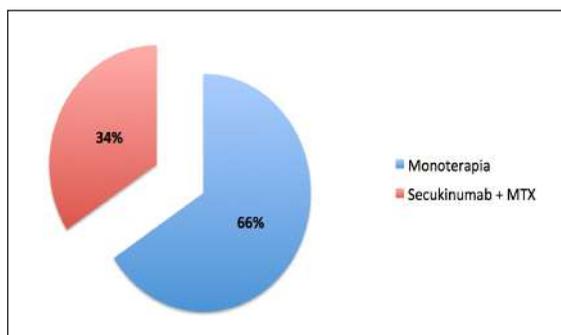


Figura 2 - Pazienti trattati con secukinumab: monoterapia versus associazione con MTX.

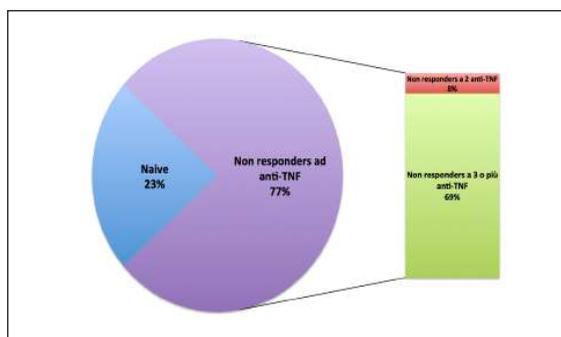


Figura 4 - Pazienti che hanno sospeso la terapia con secukinumab: naive versus non responders ad anti-TNF α .

che alternative attualmente disponibili all'utilizzo dei farmaci biologici anti-TNF α nei pazienti con APs e SA. Lo scopo del lavoro è quello di presentare l'esperienza in real life del nostro Centro a tre anni dalla commercializzazione di questa nuova molecola.

Materiali e Metodi. Sono stati selezionati tutti i pazienti affetti da APs o SA in terapia con secukinumab e afferenti al nostro Centro da aprile 2017 ad aprile 2020. Di questi abbiamo valutato le principali caratteristiche demografiche ed anamnestiche al basale e l'eventuale insorgenza di reazioni avverse al farmaco.

Risultati. Da aprile 2017 ad aprile 2020, 52 pazienti sono stati trattati con secukinumab nel nostro Centro. Di questi, 39 pazienti (75%) sono ancora in trattamento e 13 (15%) hanno sospeso la terapia (Figura 1).

I pazienti attualmente in trattamento (29 di sesso femminile e 10 di sesso maschile) hanno una età media di 56.7 ± 9.3 anni e sono affetti nel 74% dei casi da Artrite Psoriasica.

In circa la metà dei casi (46%) si tratta di pazienti naive a terapie con farmaci biotecnologici, mentre nella restante percentuale dei casi si tratta di pazienti non responders a uno (18%), due (10%) o tre (26%) anti-TNF α (Figura 2).

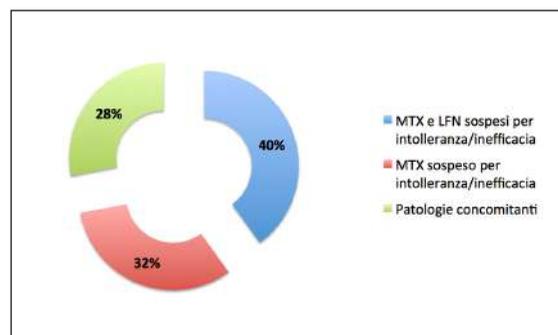


Figura 3 - Pazienti trattati con secukinumab in monoterapia: motivo della sospensione del csDMARD.

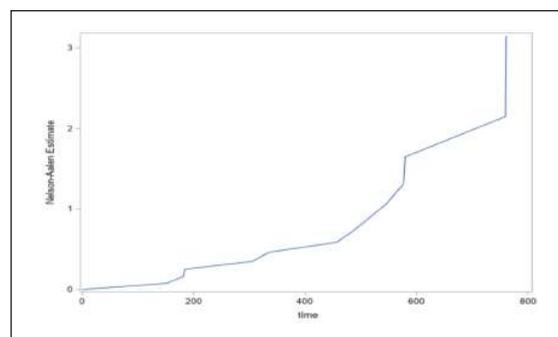


Figura 5 - Hazard Ratio di drop out del paziente in funzione dei giorni di trattamento.

Il 66% dei pazienti sta effettuando secukinumab in monoterapia (Figura 3). Nella maggior parte di questi pazienti (60%), methotrexate è stato sospeso per intolleranza/inefficacia mentre nel 40% dei casi non è stato introdotto per la presenza di particolari patologie concomitanti (sclerosi multipla, miastenia gravis, pregressa patologia neoplastica) (Figure 4-5).

Il 77% dei pazienti che hanno sospeso il trattamento erano non responders a due (8%) o più (69%) anti-TNF α (Figura 6). Solo un paziente ha avuto una reazione avversa al farmaco (psoriasi paradossa).

Sette pazienti in trattamento presentavano un quantiferon positivo negli esami di screening per biologico. Tre pazienti presentavano una sierologia positiva per pregressa infezione da HBV.

L'Hazard Ratio (HR) di drop out del paziente in funzione dei giorni di trattamento diventava statisticamente significativo (>1) dopo circa 500 giorni di terapia (Figura 7).

Conclusioni. Dalla nostra esperienza, secukinumab si è mostrato una valida alternativa ai biologici anti-TNF α , con un HR di drop out di circa un anno e mezzo, in particolare in pazienti che si erano dimostrati non responders a due o più anti-TNF α , e con un ottimo profilo di sicurezza anche in pazienti con particolari comorbidità (sclerosi multipla, miastenia gravis, pregressa patologia neoplastica).

Keywords: *Secukinumab, Artrite psoriasica, Spondilite anchilosante.*

CERTOLIZUMAB PEGOL MIGLIORA LA PRODUTTIVITÀ LAVORATIVA E DOMESTICA E LA PARTECIPAZIONE SOCIALE NELL'ARCO DI OLTRE 1 ANNO DI TRATTAMENTO NEI PAZIENTI AFFETTI DA SPONDILOARTRITE ASSIALE NON RADIOGRAFICA

P044

A. Deodhar¹, L. Gensler², J. Kay³, W. Maksymowych⁴, N. Haroon⁵, R. Landewé^{6,7}, M. Rudwaleit⁸, S. Hall⁹, A. Fassio¹⁰, L. Bauer¹¹, B. Hoepken¹¹, N. de Peyrecave¹², T. Kumke¹¹, D. Van Der Heijde¹³

¹Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA; ²University of California San Francisco, CA, USA; ³UMass Memorial Medical Center and University of Massachusetts Medical School, Worcester, MA, USA; ⁴University of Alberta, Edmonton, Canada; ⁵University Health Network, Krembil Research Institute and University of Toronto, Canada; ⁶Amsterdam Rheumatology & Clinical Immunology Center, Amsterdam, The Netherlands; ⁷Zuyderland MC, Heerlen, The Netherlands; ⁸Department of Internal Medicine and Rheumatology, Klinikum Bielefeld, Bielefeld, Germany; ⁹Cabrini Medical Centre, Cabrini Private Hospital, Malvern, Australia; ¹⁰University of Verona; ¹¹UCB Pharma, Monheim am Rhein, Germany; ¹²UCB Pharma, Brussels, Belgium; ¹³Department of Rheumatology, Leiden University Medical Center, Leiden, The Netherlands

Scopo del lavoro. Il trattamento con certolizumab pegol (CZP) ha dimostrato di migliorare la produttività lavorativa e domestica e la partecipazione sociale rispetto al placebo (PBO) nei pazienti affetti da spondiloartrite assiale non radiografica (nr-axSpA) attiva fino a 24 settimane e nell'arco di 4 anni (1). In questa analisi viene riportato l'impatto di CZP in combinazio-

ne con farmaci di background non biologici (NBBM) sui segni e sintomi della nr-axSpA rispetto al PBO+NBBM.

Metodi. C-axSpAnd (NCT02552212) è uno studio multicentrico di fase 3, della durata di 3 anni, che comprende un periodo in doppio cieco di 52 settimane, controllato con PBO. I pazienti presentavano nr-axSpA attiva, segni obiettivi di infiam-

Tabella 1 - Produttività lavorativa e domestica nell'arco di 52 settimane in pazienti con nr-axSpA della sperimentazione C-axSpAnd (set di analisi complete).

Risposte al WPS: Media, mediana	Basale		Settimana 12		Settimana 52 [a]			
	PBO + NBBM	CZP + NBBM	PBO + NBBM	CZP + NBBM	PBO + NBBM		CZP + NBBM	
	LOCF	LOCF	LOCF	LOCF	LOCF	OC	LOCF	OC
Produttività sul posto di lavoro (pazienti con un impiego) [b]								
N	123	124	122	129	124	46	132	100
Giorni di lavoro persi a causa dell'artrite nel mese precedente	3,5, 0,0	3,7, 0,0	2,1, 0,0	0,9, 0,0	2,0, 0,0	0,7, 0,0	0,3, 0,0	0,1, 0,0
Giorni con produttività lavorativa ridotta di ≥50% a causa dell'artrite nel mese precedente [c]	6,0, 3,0	6,5, 3,0	5,5, 2,0	1,9, 0,0	5,5, 2,0	3,0, 0,0	0,9, 0,0	0,6, 0,0
Livello di interferenza dell'artrite con la produttività lavorativa [d]	4,9, 5,0	4,6, 5,0	4,2, 4,0	2,4, 2,0	4,1, 4,0	2,4, 1,0	1,5, 0,0	0,9, 0,0
Produttività domestica e partecipazione sociale (tutti i pazienti)								
N	157	159	158	159	158	52	159	120
Giorni di lavori domestici persi a causa dell'artrite nel mese precedente	5,6, 3,0	6,2, 3,0	4,5, 2,0	2,6, 0,0	4,3, 1,0	1,9, 0,0	2,0, 0,0	1,0, 0,0
Giorni di lavori domestici con produttività ridotta del ≥50% a causa dell'artrite nel mese precedente [c]	8,0, 5,0	8,0, 5,0	6,9, 4,0	3,6, 0,0	6,9, 4,0	3,1, 0,0	3,0, 0,0	1,4, 0,0
Livello di interferenza dell'artrite con la produttività domestica [d]	5,0, 5,0	4,9, 5,0	4,0, 4,0	2,5, 2,0	3,9, 4,0	2,5, 2,0	1,9, 0,0	1,1, 0,0
Giorni di attività familiari/sociali/ricreative persi a causa dell'artrite al mese	3,9, 1,0	4,2, 1,0	2,7, 0,0	1,6, 0,0	2,5, 0,0	0,6, 0,0	1,4, 0,0	0,5, 0,0

[a] A causa della vasta percentuale (66%) di pazienti che assumono PBO che effettuano il passaggio al trattamento con CZP in aperto, sia i dati LOCF che quelli OC sono presentati per la Settimana 52; [b] Basato solo su pazienti con un impiego ad ogni visita; [c] Non include i giorni di lavoro persi conteggiati nella domanda precedente; [d] Scala 0-10, 0=nessuna interferenza, 10=interferenza completa. CZP: certolizumab pegol 200 mg Q2S; LOCF: ultima osservazione portata a termine (Last Observed Carried Forward); OC: caso osservato (Observed Case); NBBM: farmaco di background non biologico (Non-Biologic Background Medication); PBO: placebo; WPS: Sondaggio sulla produttività lavorativa (Work Productivity Survey)

mazione, precedente risposta inadeguata a ≥ 2 FANS e sono stati randomizzati 1:1 per il trattamento con CZP (400 mg alle Settimane 0/2/4, seguito da 200 mg ogni 2 settimane) +NBBM o PBO+NBBM. Il sondaggio sulla produttività lavorativa specifico per l'artrite (WPS) ha valutato l'impatto della nr-axSpA sulla produttività lavorativa e domestica e sulla partecipazione sociale (2). I dati mancanti sono stati imputati utilizzando il metodo statistico last observation carried forward (LOCF) post hoc del set di analisi complete (i pazienti randomizzati che avevano ricevuto ≥ 1 dose di CZP).

Risultati. Sono stati randomizzati 317 pazienti (CZP+NBBM: 159; PBO+NBBM: 158). L'età media al basale era 37,3 anni e il 51,4% dei pazienti era di sesso femminile. Al basale, la maggior parte dei pazienti aveva un impiego (CZP+NBBM: 124 [77,8%]; PBO+NBBM: 123 [78,0%]) e riferiva una media di 3,7 (CZP+NBBM) e 3,5 (PBO+NBBM) giorni lavorativi persi al mese a causa della malattia (Tabella I). Entro la Settimana 12, l'assenteismo sul lavoro è migliorato nel gruppo con CZP rispetto a PBO (0,9 vs 2,1 giorni al mese, LOCF), con ulteriori miglioramenti alla Settimana 52 (0,3 vs 2 giorni al mese, LOCF). Tra la Settimana 12 e la Settimana 52, la maggior parte dei pazienti con PBO (104, 65,8%) ha effettuato il

passaggio a CZP in aperto, fatto che ha influenzato gli esiti imputati della Settimana 52. Nonostante ciò, simili pattern di miglioramento in seguito al trattamento con CZP+NBBM sono stati osservati tra i dati dei casi imputati e osservati per quanto riguarda l'assenteismo, i giorni di lavoro con compromissione della produttività, i giorni di attività domestiche con mancata/ridotta produttività e la partecipazione sociale (Tabella I).

Conclusioni. Il trattamento con CZP ha determinato miglioramenti nella produttività lavorativa e domestica e nella partecipazione sociale per i pazienti con nr-axSpA già dalla Settimana 12 rispetto ai soli farmaci di background, con benefici mantenuti fino alla Settimana 52.

Bibliografia

1. van der Heijde D. *ARD*. 2016; 75: 809.
2. Osterhaus JT. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16: R164

Disclosure: Questo studio è stato finanziato da UCB Pharma. I servizi editoriali sono stati forniti da Costello Medical.

Keywords: *Spondiloartrite assiale, Certolizumab pegol, Non-radiografica.*

HOW DO WE TREAT PSORIATIC ARTHRITIS? EVIDENCE FROM A 15-YEARS MONOCENTRIC bDMARDS EXPERIENCE.

P045

M. Ferraioli, M.S. Chimenti, A. D'Antonio, G.L. Fonti, S. Ferrigno, A. Vendola, P. Triggianese, P. Conigliaro, R. Perricone
Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Università di Roma Tor Vergata

Aim of the Study. Aim of the study was to retrospectively evaluate the distribution of clinical PsA subtypes and comorbidities among bDMARDs treated patients in the last 15 years in a monocentric cohort.

Since anti-IL17A (Secukinumab, in 2015) and anti-p40IL12/23 (Ustekinumab, in 2009) have added up to clinicians bDMARDs choice, flanking TNF-inhibitors (TNFi), the treatment paradigm of PsA has dramatically changed improving patients clinical outcomes and quality of life TNF-inhibitors (TNFi).

Materials and Methods. Data from patients affected by PsA diagnosed by the CASPAR criteria and treated with a bDMARDs in the last 15 years were evaluated (Table I). At the beginning of the treatment, clinical assessment included the presence of: oligo and/or polyarthritis, axial involvement, enthesitis, dactylitis, bone erosions, synovial proliferation, psoriasis and onychopathy. In addition, we registered cardiovascular comorbidities, metabolic syndrome, malignancies and chronic kidney failure. The overall timeframe was divided in: 1st period (2006-2012) and 2nd period (2013-2019). Patients treated with TNFi in the first period were compared with ones treated in the second period and, secondarily, patients treated in the second period with TNFi with those treated with non-TNFi. Statistical analysis was performed to analyze the distribution of clinical PsA subtypes and associated comorbidities using Prism v8 software.

Results. Data from 396 consecutive PsA patients treated with bDMARDs between 2006 and 2019 were analyzed. Pa-

tients characteristics are summarized in Table I. The first period included 146 (36,8%) patients while the second period 250 (63,2%) patients. Each groups were also divided in two subgroups according to the bDMARD class administered: TNFi (Adalimumab, Etanercept, Golimumab) or non-TNFi (Ustekinumab, Secukinumab) (Table I). TNFi treatments were more prevalent in patients with the following characteristics in the first compared to the second period: psoriasis ($p=0,001$), enthesitis ($p=0,04$), dactylitis ($p=0,04$), poli-articular involvement ($p=0,02$), onychopathy ($p=0,0002$), bone erosions ($p=0,02$), synovial proliferation (0,001) and metabolic syndrome ($p=0,001$). While, patients presenting oligo-articular involvement ($p=0,04$) and axial involvement ($p=0,04$) were treated with TNFi with higher frequency in the second period. Concerning our bDMARD choice in the second period between TNFi and non-TNFi: patients with psoriasis ($p=0,04$) and those presenting onychopathy ($p=0,002$) were more treated with TNFi, while patients with metabolic comorbidities and history of malignancies ($p=0,04$) were more treated with non-TNFi ($p=0,04$).

Conclusion. Here, we demonstrated that clinicians treatment choice in patients with moderate-severe PsA may be influenced by the clinical subtype and/or the occurrence of comorbidities. In particular, during the last years, the use of non-TNFi can be chosen more adequately as a therapeutical challenge in patients with different clinical manifestations and with comorbidities, improving PsA treatment paradigm.

Keywords: Psoriatic arthritis, bDMARDs, Comorbidities.

Table I - Patients characteristics (data expressed as years and mean±SD) PsO: psoriasis; CKF: chronic kidney failure.

	2006/2019	2006-2012	2013-2019
Patients	396	146	250
Females	224 (56,5%)	75 (51,4%)	149 (59,6%)
Age	55,7±13,0	57,4±12,1	53,3±11,2
Age of onset	41,5±12,7	41,5±11,9	42,5±9,4
Age diagnosis	43,4±12,8	47,4±8,6	41,4±9,4
Diagnostic delay	2,7±5	4,3±2,1	2,6±1,3
Disease duration	13,8±9,2	15,4±13,2	11,2±9,6
TNFi	321 (81%)	146 (100%)	175 (70%)
non-TNFi	75 (18,9%)	0 (0%)	75 (30%)
PsO	326 (82,3%)	130 (89,0%)	196 (78,4%)
Enthesitis	188 (47,4%)	80 (54,8%)	108 (43,2%)
Dactylitis	108 (27,2%)	50 (34,2%)	58 (23,2%)
Oligo-arthritis	110 (27,7%)	32 (21,9%)	78 (31,2%)
Poly-arthritis	278 (70,2%)	113 (77,4%)	165 (66%)
Axial invol.	119 (30,0%)	33 (22,6%)	86 (34,4%)
Onychopathy	143 (36,1%)	63 (43,1%)	80 (32%)
Bone erosions	123 (31,1%)	60 (41,1%)	63 (25,2%)
Synovial prolifer.	95 (24%)	48 (32,8%)	47 (18,8%)
Metabolical syndr.	205 (51,76%)	91 (62,3%)	114 (45,6%)
CV comorbidities	184 (46,46%)	74 (50,7%)	110 (44%)
Malignancies	49 (12,37%)	22 (15,0%)	27 (10,8%)
CKF	10 (2,52%)	3 (2%)	7 (2,8%)

P46 - P69

SESSIONE POSTER 3

ARTRITE REUMATOIDE (1)

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

P046

NEOANGIOGENESI E SVILUPPO PRECOCE DI DANNO TESSUTALE NEL MODELLO SPERIMENTALE DI ARTRITE DA IMMUNOCOMPLESSI

F. Fischetti¹, P. Durigutto², F. Bossi², D. De Nardo³, S. Bernardi¹, B. Fabris¹

¹Dipartimento Scienze Mediche, Trieste; ²Dipartimento Scienze della Vita, Trieste; ³Azienda Ospedaliera ULSS Veneto, Conegliano

Scopo del lavoro. Nelle fasi evolutive della patologia artrosinovitica cronica l'accumulo in sede di tessuto sinoviale di cellule immunocompetenti e l'attivazione delle cellule residenti favoriscono il prodursi in sede locale di un tessuto iperplastico infiammatorio che si sviluppa in virtù anche della presenza di una neoformazione di vasi. La neoangiogenesi parrebbe presente già nelle fasi di esordio della malattia e vi è ipotesi che vi sia una sintesi locale di agenti ad azione pro-angiogenetica, in presenza di iniziali incrementi locali di citochine proinfiammatorie. Scopo della presente analisi la verifica di sviluppo precoce di vasi neoformati in ambito sinoviale e l'eventuale incremento locale concomitante di fattori di stimolo alla neoangiogenesi, quali vascular endothelial growth factor (VEGF) e fibroblast growth factor 2 (FGF2), in associazione a molecola di adesione quale vascular adhesion molecule-1 (VCAM-1) e citochine proinfiammatorie quali tumor necrosis factor alfa (TNFalfa), Interleuchina-6 (IL-6) e monocyte chemoattractant factor-1 (MCP1) nelle fasi di esordio di un modello di monoartrite indotta da immunizzazione verso antigene esogeno.

Materiali e Metodi. In base a procedure di ordine sperimentale sottoposte a preventiva autorizzazione etica e ministeriale, è stato studiato un modello di monoartrite indotta da immunizzazione vs adiuvante + siero albumina metilata in n.16 ratti Wistar peso 230-280g. Nei tempi 2, 4, 7, 14 giorni (gg) dopo induzione di artrite venivano verificate mediante analisi in videomicroscopia in vivo con tracciante fluorescente le

modificazioni di sviluppo microvascolare a livello sinoviale e successivamente verificati su tessuto crioconservato, con tecniche di immunistochemica, le concentrazioni di VEGF, FGF2, VCAM-1, e nei liquidi di lavaggio articolare mediante tecnica ELISA i livelli delle citochine proinfiammatorie.

Risultati. Nel modello esaminato, confrontato con aree di tessuto sano non trattate, si assisteva a significativa neoformazione di vasi in particolare di diametro < a 20 micron, con maggiore evidenza tra i 4 e 7 gg dopo induzione di artrite. I massimi livelli di TNF si evidenziavano tra 4 e 14 gg, quelli di IL-6 tra 2 e 4 gg, quelli di MCP-1 tra 2 e 7 gg. La presenza tessutale di fattori di angiogenesi e molecola adesione si osservavano già in fasi precoci di sviluppo dell'artrite, ma con maggiore apparente correlazione con gli incrementi di TNFalfa e MCP-1. I livelli di sviluppo dei vasi neoformati correlavano con gli indici semiquantitativi di analisi istomorfologica del danno tessutale e meno con il livello clinico della flogosi verificato con misura del volume articolare.

Conclusioni. Il grado e i tempi di comparsa della neoangiogenesi osservati nel modello in esame di artrite segnalano un ruolo precoce di tale evento, legato apparentemente più all'azione di reclutamento locale di cellule che non allo stato flogistico tessutale.

Keywords: Sinovite, Angiogenesi, Citochine.

THE PATIENT-REPORTED OUTCOMES THERMOMETER-5-ITEM SCALE (5T-PROs): DISCRIMINANT VALIDITY OF A NEW TOOL FOR THE QUICK ASSESSMENT OF DISEASE ACTIVITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS

P047

F. Salaffi, M. Di Carlo, S. Farah

Rheumatological Clinic, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo. Numerous rheumatoid arthritis (RA) composite disease activity measurement tools and patient-centred measures are currently available. Patient-Reported Outcomes Thermometer-5-Item Scale (5T-PROs) is a new validated recently tool, with the aim of improving its diagnostic accuracy. This to evaluate, in a real-life setting, the psychometric properties of a simple tool made of 5 “thermometers” termed Patient-Reported Outcomes Thermometer-5-item scale (5T-PROs) in order to facilitate rapid and easy rheumatoid arthritis (RA) activity assessment in daily routine.

Materiali e Metodi. Between May 2016 and March 2020, 305 consecutive RA patients were enrolled. Eligible patients were

>18 years of age, adult-onset RA as defined by the ACR/EULAR criteria, in moderate/high disease activity (SDAI>20). All patients completed the 5T-PROs, a simple tool made of 5 “thermometers” combining pain, fatigue, physical function, depression, and general health status into a single measure of disease activity (Fig. 1). Additional comparator continuous measures of disease activity (such as the Disease Activity Score in 28 joints (DAS28 ESR and CRP), the Clinical Disease Activity Index (CDAI), the Simplified Disease Activity Index (SDAI), and the Mean Overall Index for RA (MOI-RA), and patient-reported outcomes (PROs) measures of disease activity (such as RA Disease Activity Index (RADAI), the Routine



Figure 1 - The patient-Reported Outcomes Thermometer-5-item Scale (5T-PROs).

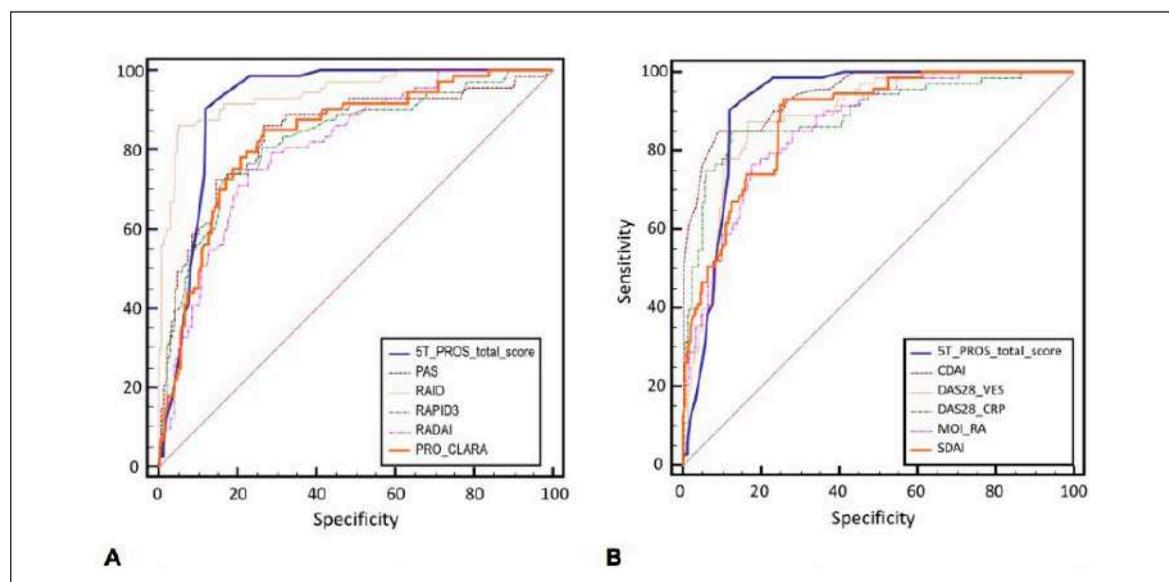


Figure 2 - ROC curve analysis for the discriminatory power of disease activity, according to the continuous composite indices (A) and other patient-centred measures (B). Receiver operating characteristic curve illustrating the relationship between sensitivity and complement of specificity (110-specificity) in RA for activity measures using PASS as an external indicator.

Assessment of Patient Index Data (RAPID 3) the Patients Activity Scale (PAS), the validated Rheumatoid Arthritis Impact of Disease (RAID) questionnaire and the Clinical ARthritis Activity (PRO-CLARA) questionnaire were analysed. Concurrent validity was analysed using Spearman's correlations and cross-tabulations. Discriminant validity to distinguish patients with moderate and high-active disease was assessed with receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. The Patient Acceptable Symptom State (PASS) thresholds was applied as external criterion.

Resultati. The 244 female and 61 male patients were of a mean age of 55.7 ± 12.3 years (20-80) and have been living with RA for a mean of 8.3 ± 3.4 years (6 months-21 years). The area under ROC curve (AUC-ROC) of the 5T-PROs was 0.913; 95% CI 0.876 to 0.942. The discriminant validity of the 5T-PROs was equal to the RADAI, RAPID3 and RAID, but better than

the PAS ($p=0.0093$) and PRO-CLARA ($p=0.0044$). The MOI-RA was less responsive ($p=0.0244$) than the 5T-PROs (Fig. 2). 5T-PROs proved to be significantly correlated ($p<0.0001$) to established RA activity assessment tools.

Conclusioni. 5T-PROs is a good alternative to the continuous composite indices and other patient-centred measures for the assessment of disease activity in RA. The use of 5T-PROs makes it easier to collect data and should be applied in both clinical trials and routine clinical care settings. Further, longitudinal construct validity, which concerns the measure's ability to detect a true change in health status and its precision in detecting changes of different magnitudes needs to be addressed to determine the clinical usefulness of the questionnaire.

Keywords: 5T-PROs, Patient-reported outcome, Composite indices.

L'INSTABILITÀ STRUTTURALE DEL RACHIDE CERVICALE SUPERIORE: COME RICONOSCELA E COME COMPORTARSI NELLA CLINICA? UNA REVISIONE SISTEMATICA DEGLI ELEMENTI ANAMNESTICI, CLINICI E STRUMENTALI PER UNA CORRETTA DIAGNOSI

P048

F. Tasin, G. De Vincenzi, S. Salvioi

Università degli Studi di Genova - Campus di Savona

Scopo del lavoro. Riportare gli elementi anamnestici, clinici, strumentali e i test clinici presenti in letteratura correlati alla presenza di instabilità, congenita o acquisita, del rachide cervicale superiore nei pazienti afferenti al fisioterapista oppure ai reparti di emergenza ospedalieri.

Materiali e Metodi. È stata effettuata una ricerca sui database Pubmed, PEDro e Cochrane, includendo articoli in lingua inglese, senza limiti sul disegno di studio e sull'anno di pubblicazione. Sono stati presi in considerazione i pazienti di tutte le età, con instabilità del rachide cervicale esclusivamente superiore, indipendentemente dalla causa, dalla direzione della dislocazione e del tempo di insorgenza. La selezione degli studi, il processo di inclusione ed esclusione e l'analisi della qualità metodologica sono stati effettuati da due autori in modo indipendente.

Risultati. Sono stati inclusi 122 articoli relativi a instabilità congenita e acquisita (traumatica e da artrite reumatoide). Nella popolazione pediatrica con instabilità acquisita sono stati manifestati principalmente torcicollo, cervicalgia, limitazione articolare e spasmo muscolare e la diagnosi strumentale è stata eseguita tramite radiografie e tomografia computerizzata. Nella popolazione adulta con instabilità acquisita sono stati riscontrati invece cervicalgia, limitazione articolare, segni neurologici e alterazioni della sensibilità e sono state utilizzate anche in questo caso prevalentemente radiografie e tomografia

computerizzata. Nel caso specifico dell'artrite reumatoide, i segni e sintomi più rappresentati sono risultati essere cervicalgia, limitazione articolare, segni neurologici e parestesie alle estremità e il metodo di imaging più utilizzato è risultato essere la risonanza magnetica. Per l'instabilità congenita sono stati invece riscontrati prevalentemente segni e sintomi neurologici in entrambe le popolazioni ed è stata diagnosticata mediante risonanza magnetica. Per quanto riguarda i test clinici infine, i test più studiati sono stati lo Sharp Purser Test, il lateral shear test e anterior shear test. Solo il test di Sharp Purser per la popolazione con artrite reumatoide ha riscontrato valori di sensibilità e specificità adeguati.

Conclusioni. Considerato come la manifestazione clinica di instabilità cervicale sia paragonabile ad una sintomatologia aspecifica, è importante che il clinico conduca l'anamnesi in maniera molto approfondita senza basarsi esclusivamente sulla sintomatologia, ma indagando anche i fattori di rischio e la storia familiare e utilizzando gli strumenti diagnostici più accurati per ciascuna popolazione, in modo da poter garantire ai pazienti una presa in carico il più adeguata, competente e sicura possibile. Sulla base dei risultati ottenuti è stata prodotta un'infografica come guida per il clinico.

Keywords: *Instabilità cervicale, Articolazione atlanto-assiale, Accuratezza diagnostica.*

SYNOVIAL BIOPSIES IN RHEUMATOID ARTHRITIS (RA) PERFORMED BY INTERVENTIONAL RADIOLOGISTS IN A COMMUNITY HOSPITAL: SUCCESS RATE, ADVERSE EVENTS AND COMPARISON WITH BIOPSIES PERFORMED BY RHEUMATOLOGISTS IN AN ACADEMIC CENTER

P050

M. Congia¹, F. Humby², S. Marini³, P. Mascia¹, M.M. Angioni¹, M. Bombardieri², I. Cangemi¹, E. Chessa¹, A. Floris¹, R. Hands², M. Lewis², A. Nerviani², M. Piga¹, S. Marcia³, C. Pitzalis², A. Cauli¹

¹U.O.C. Reumatologia, A.O.U. e Università di Cagliari; ²Experimental Medicine and Rheumatology, Queen Mary University of London, United Kingdom; ³U.O.C. Radiologia, Ospedale S.S. Trinità Cagliari, ATS Sardegna, Cagliari

Aim of the Study. Ultrasound needle-biopsy (US-NB) is considered a safe and reliable procedure to obtain synovial tissue for prognostic and research purposes. Several trials investigating the role of synovial histopathology as a predictive biomarker for drug response are showing promising results, leading to a precision medicine strategy in Rheumatology. Despite being increasingly used, US-NB is mainly used in academic Rheumatology centers. Interventional radiologists (IR) routinely perform US guided biopsies in several pathologies for diagnostic purposes. The aim of this retrospective analysis is to compare the quality and safety of US-NB performed by IR working in a community hospital and rheumatologists.

Methods. RA patients were selected from STRAP and R4RA trials. Patients enrolled at Rheumatology Unit of University Hospital of Cagliari, Italy, were biopsied by an interventional radiologist working at SS Trinità Hospital, Cagliari. Patients enrolled at Queen Mary University of London, matched for demographics and disease features, were biopsied by an expert rheumatologist. Biopsy was performed, according to trials protocols, before starting a new bDMARDs or after the failure of the first aTNF. Main outcome of this retrospective analysis was success rate in retrieving synovial samples suitable for histological and transcriptomic assessment. Samples quality was assessed on a 5 point scale (very poor, poor, moderate, good, excellent): samples with quality \geq poor were considered suitable for histological analysis. RNA quality was assessed using RNA integrity number (RIN), on a 0-10 scale, with quality >3 considered suitable for transcriptomic analysis. Secondary outcome was the occurrence of adverse events (AEs) in the two cohorts. Demographics, disease features, therapy and biopsy site were recorded.

Results. Fourteen patients were biopsied by IR and 16 by rheumatologists (Table I). No significant difference were noted between the two cohorts, with exception of disease duration (IR cohort 8,8 \pm 4,7 years vs rheumatology cohort 4,26 \pm 3,95 years, p=0,002). According to protocols, disease activity was high in both cohort, with all patients showing DAS28 $>$ 5,1. No significant differences were noted regarding biopsy sites. A similar proportion of suitable samples was retrieved in the two cohorts, both for histological (IR cohort 12/14, 85,7% vs rheumatology cohort 14/16, 87,5%; p=0,88) and RNA anal-

Table I

	Interventional Radiology Cohort (n=14)	Rheumatology Cohort (n=16)	p
Age (years)	55 \pm 11	51,4 \pm 12,5	0,374
Female Sex	10 (71,4%)	13 (81,25%)	0,40
Disease duration (years)	8,8 \pm 4,7	4,26 \pm 3,95	0,002
CCP+	13 (92,8%)	11/15 (73,3%)	0,16
RF+	12 (85,7%)	11 (68,5)	0,27
Biologic treatment	4 (28,6%)	8 (50%)	0,23
csDMARDs treatment	14 (100%)	16 (100%)	1
DAS28 $>$ 5,1	14 (100%)	16 (100%)	1
Biopsy site			
Knee	3 (21,4%)	3 (18,8)	0,85
MCP-PIP	7 (50%)	3 (18,8)	0,07
Wrist	4 (28,6%)	10 (62,5)	0,06
Biopsy quality			
Very poor	2 (14,2%)	2 (12,5%)	0,88
Poor	3 (21,4%)	2 (12,5%)	0,51
Moderate	5 (35,7%)	2 (12,5%)	0,13
Good	4 (28,6%)	6 (37,5%)	0,60
Excellent	0	4 (25%)	0,10
Suitable (\geq poor)	12 (85,7%)	14 (87,5%)	0,88
RNA extraction			
RIN	7,05 (\pm 7,1)	5,67 (\pm 5,7)	0,01
RIN $>$ 3	12 (85,7%)	14 (87,5%)	0,88
Adverse events			
Minor	2 (14,2%)	1 (7%)	0,54
Severe	0	0	

ysis (IR cohort 12/14, 85,7% vs rheumatology cohort 14/16, 87,5%; p=0,88). Tissue quality was similar in the two cohort. As expected, tolerability of US-NB was high. Two patients in IR cohort and one in Rheumatology cohort experienced minor AEs (14% vs 7%, p0,54). Severe AEs were not reported.

Conclusions. This is the first study to directly compare quality and safety of US-NB performed by IR and rheumatologist in RA patients. We demonstrated that US-NB can be safely and effectively performed also in a community hospital without a longstanding experience in chronic arthritis management.

Keywords: Ultrasound synovial biopsy, Precision medicine, Rheumatoid arthritis.

UNATTENDED AUTOMATED OFFICE BLOOD PRESSURE MEASUREMENT IN A COHORT OF NORMOTENSIVE AND HYPERTENSIVE RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS

P051

E. Marcucci¹, P. Verdecchi², C. Perricone¹, G. Cafaro¹, C. Riccini², S. Coiro², B. Gildoni¹, C. Cavallini², R. Gerli¹, E. Bartoloni Bocci¹

¹S.C. Reumatologia. Dipartimento di Medicina. Università di Perugia; ²SC di Cardiologia. Ospedale Santa Maria della Misericordia, Perugia

Background. Cardiovascular (CV) risk in rheumatoid arthritis (RA) is in part associated with an increased prevalence of traditional CV risk factors, in particular hypertension. An emerging technique for blood pressure (BP) measurement is the unattended automated office (AO) BP recording, consisting of automated BP measurements by a device while patient is left alone in a room. This method provides a more reliable BP value, partially unbiased by patient alerting reaction to medical staff. Data on unattended AOBP measurement in RA are lacking. Aim of the study was to evaluate this method in a cohort of RA patients and compare the relationship between attended and unattended BP values and cardiac hypertensive damage.

Methods. Consecutive RA patients classified according to 2010 ACR/EULAR criteria were enrolled. Medical history, previous CV events and disease-specific serologic and clinical features were collected. Hypertension was defined according to the American Heart Association/American College of Cardiology Guidelines (traditional office BP ≥ 130 mmHg systolic or 90 mmHg diastolic, or ongoing antihypertensive treatment). Patients underwent BP measurement in two different ways in random order: traditional office BP measurement by medical staff and unattended AOBP measurement by Omron 907 device (Omron Healthcare, Lake Forrest, IL, USA) after 5 minutes of rest, with patient left alone in a room. Three automated measurements were taken at 1-minute distance in the absence of physician. In addition, 12-lead electrocardiography and echocardiography were performed.

Results. Fifty-two RA patients (mean age 67 years, 90% women) were enrolled. Rheumatoid factor and/or anti-citrullinated protein antibodies were detected in 83% of patients. Hypertension was reported in 79% of patients, smoke in 31% and diabetes mellitus in 10%. Previous CV events included myocardial infarction (8% of patients), heart failure (2%), stroke (2%) and peripheral artery disease (2%). Traditional office BP averaged 130/72 mmHg and unattended AOBP averaged 120/68 mmHg (difference: 9/4 mmHg; $p < 0.0001$). At echocardiography, left ventricular mass (LVM) averaged 38 g/height[cm]^{2.7} and the prevalence of left ventricular hypertrophy (LVM > 47 g/height^{2.7} in women and > 50 g/height^{2.7} in men) was 12%. LVM showed a closer ($p < 0.01$) association with the unattended AO systolic BP ($r = 0.54$) when compared with the traditional systolic BP ($r = 0.31$). No correlation was found between LVM and traditional or unattended diastolic BP.

Conclusions. In RA patients, unattended BP values are lower as compared to traditional attended measured values and are more closely associated with LVM, a measure of hypertensive cardiac damage. These data suggest that unattended AOBP recording may be a valuable technique for BP measurement in the office environment in RA patients and that it may provide a reliable estimate of the BP load effect on the heart. Further studies are needed to evaluate the prognostic value of this method on the risk of CV events.

Keywords: Cardiovascular risk, Hypertension, Prognosis.

IS THE ROLE OF MEDICAL CONSULTATION IN RHEUMATOID ARTHRITIS A TIMELY TOPIC?

P052

T. Ubiali¹, T. Schioppo^{1,2}, F. Ingegnoli^{1,2}, S. Ostuzzi³, R. Caporali^{1,2}

¹ASST Pini-CTO, Milano; ²Università degli Studi di Milano; ³ALOMAR Associazione Lombarda Malati Reumatici, Milano

Scopo del lavoro. Despite the recommendations for treat-to-target and the efforts in dissecting factors that contribute to achieving disease control, the goal of remission in rheumatoid arthritis (RA) is accomplished in less than half of patients. Disease activity is assessed using composite indexes, which are partially reliant on patient-reported outcomes, mainly the patient global assessment of disease activity (PGA). The debate on variables that can influence PGA is still open. Different internal and external factors have been considered: the origin of pain symptoms, psychosocial and lifestyle factors. The patient-physician relationship plays a pivotal role in clinical care, but it is often hampered by bureaucratic restraints and limited time available at visits. Similarly, the patients' perspective is currently poorly explored in clinical research. The aim of the study was to canvass the opinion of RA Italian patients in a survey concerning patient-perceived topics that matter most to develop future research.

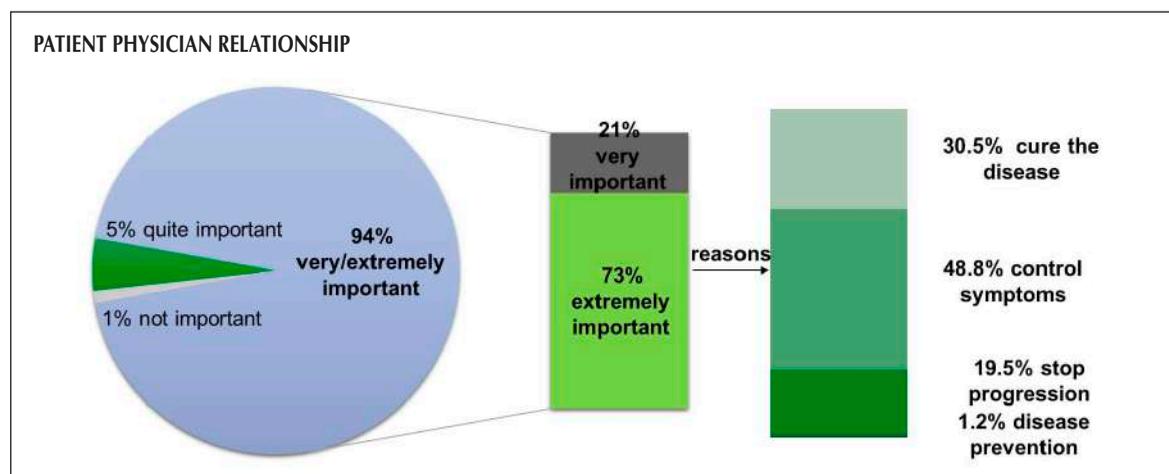
Materiali e Metodi. A cross-sectional no-profit on-line anonymous survey was devised to evaluate opinions of the rheumatic diseases patients. In this sub-analysis, we focused on the data about RA patients. The survey was disseminated between June and October 2019. A self-report of the disease characteristics and comorbidities was required. Patients were asked to rate the following topics: food/nutrition, air pollution, smoking, type of work, social participation, physical activity, emotional well-being/stress, alternative medicine and patient-physician relationship. Moreover, patients were inquired about the reason why the topic was considered important: dis-

ease prevention, stop disease progression, control symptoms, cure the disease. Descriptive statistics were used to summarize the patient demographic, clinical data and survey results.

Risultati. 87 RA patients completed the survey (81 females, median age 50 years). 94% (82/87) of RA patients rated the patient-physician relationship as the main topic for future research (figure). Likewise, intriguing results came from the reasons of this choice: the patient-physician relationship was considered important for a better control of RA symptoms (48.8%), to cure the disease (30.5%), to stop disease progression (19.5%), and to prevent the disease (1.2%). These results were similar in all age groups.

Conclusioni. This survey highlights the relevance of several unmet needs and indicates that active patient involvement is essential to design successful translational studies. These results emphasize the importance of medical consultation to patients and its impact, on disease control, should not be under-estimated. Administrative duties, time and economic constraints undermine the patient-physician relationship that is central to clinical care. The limited time spent for medical consultation is directly related to patient dissatisfaction, which in turn, may influence the patient's perception about the absence of disease activity and could be one of motives behind the worse evaluation of PGA.

Keywords: Artrite reumatoide, Patient reported outcome, Rapporto medico-paziente.



ENGINEERED GLOVE TO EVALUATE HAND DISABILITY IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: RESULTS VERSUS GRIP STRENGTH ESTIMATION

P053

M. Patanè¹, L. Carmisciano², E. Gotelli¹, E. Hysa¹, A. Signori², C. Pizzorni¹, S. Paolino¹, M. Cutolo¹

¹Research Laboratory and Academic Division of Clinical Rheumatology, Polyclinic Hospital S. Martino, University of Genoa;

²Biostatistics Unit, Department of Health Sciences, University of Genoa

Aim of the Study. Tenderness, joint swelling, loss of motility and reduction of strength are the main determinants of the disability function (DF) of Rheumatoid Arthritis patients (RApts) (1).

The functional aspects of rheumatoid hands have been differently assessed including measures of grip strength (GS) (2). However, in the scientific literature no tool, which objectively evaluates movement speed, has been reported.

The Hand Test System (HTS, ETT) is an engineered glove, nowadays applied in neuroscience to evaluate hands motility (3).

The aim of the study is to quantify the DF of RApts by the analysis of fingers speed during opposition movement in both hands, evaluated by HTS and verify the correspondence with the measurements of GS.

Methods. In this pilot study 10 consecutives RApts (10 Female, age $61 \pm 8,6$ years, mean duration of disease $11,21 \pm 5,07$ years), classified according to 2010 ACR/EULAR criteria, were enrolled. After consent, all participants underwent HTS test that recognizes, in a multiple finger evaluation, the touches between the finger tips during the opposition movements performed sequentially.

HTS software provided the physician these quantitative parameters: Touch Duration (TD), Inter Tapping Interval (ITI) and Movement Rate (MR).

Every patient performed three times the power GS test for each hand by using an analogic dynamometer (Smedley GIMA).

Strength and HTS measurements differences between right and left hand were evaluated with Mann-Whitney test; if no significant side differences emerged, left and right measurements would be used together to increase statistical power of the correlation analyses. Correlation was evaluated with Spearman's test (rho and p-value).

Results. With an increase of strength measured by the dynamometer, TD WAS FOUND significantly decreased (rho=-0.61, p-value=0.0212), as well as ITI significantly decreased (rho=-0.69, p-value =0.0059) whereas RATE significantly increased (rho=0.66, p-value=0.0101). No statistically significant differences emerged between right and left hand strength measured with the dynamometer (p-value=0.813), neither TD differences (p-value=0.659), or ITI (p-value=0.656) or RATE (p-value=0.789).

Conclusions. A statistically significant correlation was found between the strength measured by the dynamometer and movement speed measured by HTS in RApts: low values of strength correlate with lower speed movements.

This new significant correlation confirms how this tool quantifies in an objective manner the DF of the hands in RApts as observed in a previous report where a statistically significant correlation between HTS parameters and Health Assessment Questionnaire was reported (4).

Future studies enrolling a larger number of RApts would be necessary to validate HTS application. This could be useful for the follow-up of RApts and for pharmacological treatment optimization.

References

1. Hakkinen ARD. 2005; 64: 59-63.
2. Bodur Rheum. 2006 26: 541-544.
3. Signori PLoS One. 2017 Oct 18; 12: e0186524.
4. Patanè ARD. 2019; 78 (Suppl. 2) 1119.

Keywords: *Disabilità, Grip strength, Guanto ingegnerizzato.*

IMPATTO DEL MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA EARLY ARTHRITIS CLINIC SUI COSTI SANITARI: ANALISI RETROSPETTIVA SUI DATABASE SANITARI IN LOMABARDIA (RECORD-ELECTRA)

P054

L. Argnani¹, A. Zanetti^{2,3}, G. Carrara², A. Zambon³, C. Montecucco⁴, C.A. Scirè^{2,5}, G. Sakellariou^{4,6}

¹Alma Mater Studiorum, Università di Bologna; ²Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano;

³Dipartimento di Statistica e Metodi Quantitativi, Università degli Studi di Milano-Bicocca, Milano;

⁴Unità di Reumatologia, Università di Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ⁵Dipartimento di Scienze Mediche, Università degli studi di Ferrara, Clinica di Reumatologia, Ferrara; ⁶Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia

Scopo del lavoro. La diagnosi precoce e il tight control migliorano gli esiti dell'artrite reumatoide (AR). Non è tuttavia noto se istituire un percorso dedicato (Early Arthritis Clinic - EAC) sia sostenibile dal punto di vista economico del sistema sanitario nazionale (SSN). Questa analisi si propone di confrontare la spesa sanitaria totale e per diversa tipologia (ambulatoriale, farmaceutica, ricovero ospedaliero) tra soggetti che hanno seguito un percorso di EAC rispetto allo standard of care.

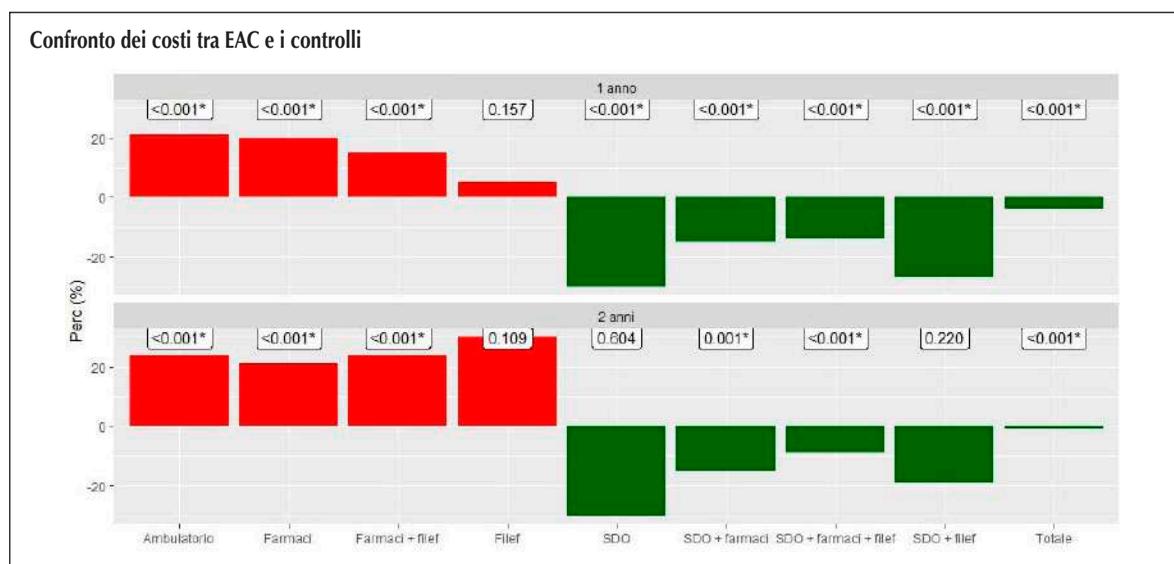
Materiali e Metodi. Lo studio segue un disegno retrospettivo longitudinale su banche dati amministrative sanitarie e include 15883 pazienti con una nuova diagnosi di AR tra 2006 e il 2011 (coorte RECORD della Società Italiana di Reumatologia - SIR), identificati mediante un algoritmo già validato. All'interno di questa coorte sono stati identificati probabilisticamente 430 pazienti seguiti presso la EAC di Pavia (coorte ELECTRA), e a ciascuno di essi appaiati 4 controlli per sesso, età, anno di diagnosi, Charlson comorbidity index (CCI) per un totale di 1720 pazienti. Per ciascun paziente sono stati calcolati i costi sanitari diretti cumulativi con la prospettiva del SSN, totali e suddivisi per tipologia (ambulatoriale, farmaceutica convenzionale, file F biologici, ricoveri ospedalieri - SDO) a 1 e 2 anni dalla diagnosi. La differenza tra i costi è stata analizzata attraverso test di Wilcoxon.

Risultati. Le coorti includevano 1571 (73%) pazienti di sesso femminile, con un'età media di 59 anni e 8% con un CCI almeno pari a 1.

Il confronto tra i costi totali e per tipologia è riportato nella Figura 1. La spesa sanitaria totale è risultata significativamente inferiore nella coorte EAC sia dopo il primo anno (4320.2 € vs 4496.8 €, -4%; $p < 0.001$) sia dopo 2 anni (9475 € vs 9555.3 €, -0.8%; $p < 0.001$). Analizzando le diverse tipologie di spesa, i pazienti seguiti presso la EAC presentano una spesa significativamente superiore di tipo ambulatoriale e farmaceutico convenzionale (non File F) e una spesa significativamente inferiore per ricoveri ospedalieri.

Conclusioni. Nonostante un incremento atteso della spesa sanitaria di tipo ambulatoriale (visite ed esami diagnostici) e farmaceutica (prevalentemente convenzionale), la riduzione della spesa per ricoveri ospedalieri comporta una minore spesa sanitaria totale per i pazienti che seguono un percorso di EAC, supportando la costo-efficacia e quindi la sostenibilità di questo modello sanitario.

Keywords: Early arthritis clinic, Artrite reumatoide, Analisi dei costi.



L'ECOGRAFIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE E LA DEFINIZIONE DI INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SIGNIFICATIVA

P055

M. Di Carlo¹, M. Tardella¹, E. Filippucci¹, M. Carotti², F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale C. Urbani, Jesi; ²Clinica di Radiologia, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. Lo scopo di questo studio è stato quello di determinare, all'ecografia polmonare, il cut-off del numero di linee B in grado di identificare un'interstiziopatia polmonare significativa in pazienti con artrite reumatoide.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da artrite reumatoide e con fattori di rischio per la presenza di un'interstiziopatia polmonare concomitante (almeno due tra: dispnea o velcro sounds, riduzione della DLco, anomalie suggestive alla radiografia del torace, abitudine tabagica, sesso maschile, età superiore ai 65 anni, presenza degli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato). I pazienti sono stati sottoposti ad ecografia polmonare (effettuata in 14 spazi intercostali predefiniti) volta a conteggiare il numero di linee B (Figura 1), tomografia computerizzata (TC) del torace ad alta risoluzione, test di funzionalità respiratoria e valutazione clinica. La diagnosi e la definizione dell'estensione dell'interstiziopatia polmonare si è basata su una valutazione semi-quantitativa della TC torace ad alta risoluzione, utilizzando un metodo computerizzato. La validità discriminante dell'ecografia polmonare rispetto alla TC torace ad alta risoluzione è stata studiata analizzando la curva receiver operating characteristic (ROC).

Risultati. Sono stati valutati 72 pazienti (21 maschi, 51 fem-

mine), con un'età media di 63.0 anni (standard deviation (SD) 11.5 anni). La stima media della fibrosi polmonare utilizzando il metodo computerizzato alla TC torace ad alta risoluzione è stata dell'11.20% (SD 7.48), mentre all'ecografia polmonare il numero medio di linee B è stato di 10.65 (SD 15.11). In 25 pazienti (34.7%) è stata rilevata un'interstiziopatia polmonare significativa definita con metodo computerizzato alla TC torace ad alta risoluzione. La presenza di 9 linee B è risultata essere il cut-off ottimale nell'analisi della curva ROC (Figura 2). Questo cut-off ecografico definisce la presenza di un'interstiziopatia polmonare significativa con una sensibilità del 70.0%, una specificità del 97.62%, ed un likelihood ratio positivo di 29.4.

Conclusioni. Il presente studio ha definito il numero di linee B, rivelate all'esame ecografico del polmone, per identificare un'interstiziopatia polmonare significativa in corso di artrite reumatoide. L'ecografia polmonare può rappresentare una tecnica utile per selezionare i pazienti con artrite reumatoide da valutare con TC torace ad alta risoluzione.

Keywords: Artrite reumatoide, Interstiziopatia polmonare, Ecografia polmonare.



Figura 1 - Teste di freccia: artefatto laser-like a coda di cometa, asterischi: parenchima polmonare; frecce: pleura.

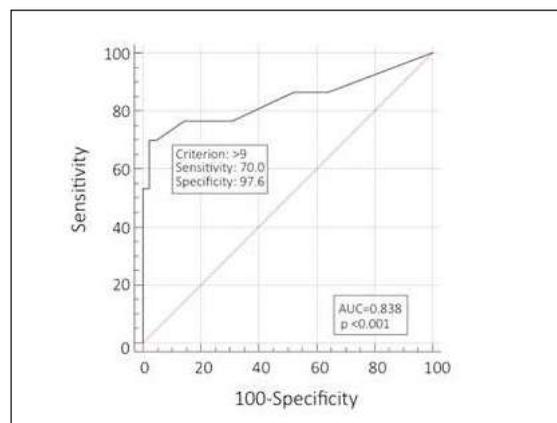


Figura 2 - Analisi della curva ROC nel determinare il numero di linee B in grado di identificare un'interstiziopatia polmonare significativa in pazienti con artrite reumatoide.

Il cut-off di 9 linee B è stato ottenuto applicando come criterio esterno la presenza di una fibrosi significativa stimata attraverso il metodo computerizzato alla TC torace ad alta risoluzione.

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN A MULTICENTER COHORT OF RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS FROM THE “CARDIOVASCULAR OBESITY AND RHEUMATIC DISEASE (CORDIS)” STUDY GROUP OF THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

P056

F. Cacciapaglia¹, M. Piga², G. Erre³, A. Manfredi⁴, E. Bartoloni Bocci⁵, G. Sakellariou⁶, O. Viapiana⁷, S. Colella¹, A. Abbruzzese¹, M. Dessì², C. Vacchi⁴, F. Castagna³, G. Cafaro⁵, B.L. Palermo⁶, A. Giollo⁷, M. Fronaro¹, E. Gremese⁸, F.R. Spinelli⁹, F. Atzeni¹⁰

¹Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organs Transplantation; University and A.O.U. Policlinico of Bari;

²Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences - University and A.O.U. Policlinico of Cagliari; ³U.O.C. Reumatologia, Specialità Mediche - Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari; ⁴Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; ⁵Rheumatology Unit, Department of Medicine - University of Perugia;

⁶Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; ⁷Rheumatology Unit,

University of Verona; ⁸Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; ⁹Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine and Medical Speciality - Sapienza University of Rome;

¹⁰Rheumatology Unit, University of Messina

Background. Rheumatoid arthritis (RA) patients present high cardiovascular (CV) morbidity and mortality and EULAR recommends estimating their CV-risk (1). The Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) algorithm is suggested if National Guidelines are lack, but few data are available about different algorithms.

Aim. To estimate the 10-years CV-risk using different algorithms in RA compared to osteoarthritis (OA) patients, as control group.

Methods. A total of 1467 RA patients (78.3% female; mean age 59.8±11.5 years; mean disease duration 131±109 months), fulfilling the 2010 EULAR/ACR classification criteria, and 342 age and sex matched patients with OA (79.8% female; mean age 58.7±11.5 years) were enrolled in this multicentre cross-sectional study during 2019. Clinical and laboratory data were registered, and individual CV-risk was calculated using: SCORE chart, “Progetto Cuore” model (PCM), QRisk3, Reynolds Risk Scores (RRS) and Expanded Risk Score in RA (ERS-RA), as stated by suitable algorithms. Statistical analysis was performed using the Statistical System Graphpad InStat 8.0 (San Diego, CA-USA).

Results. In 46 (3%) RA patients a previous CV event was observed. Among traditional CV-risk factors, RA patients presented higher frequency of diabetes (9.9% vs 6.4%; p=0.04) and lower prevalence of dyslipidaemia (21.7% vs 32.5%; p<0.0001) compared to OA patients. Prevalence of hyperten-

sion was similar in both groups (40% vs 39.2%). Mean BMI (25.6±4.8 vs 26.6±4.4; p<0.0001) and prevalence of obesity (15% vs 21%; p=0.003) were significantly lower in RA patients. Finally, RA patients were more frequently smokers (20.4% vs 12.5% - p=0.002). 441 (30%) RA patients were in CDAI remission, 998 (68%) patients were on csDMARDs while a biologic agent was used in 617 (42%) patients. About 43% of RA patients were on a mean prednisone-dose of 4.5±3.5 mg/day. The 10-years CV-risk resulted 2 to 3-fold higher in RA compared to OA patients using the different algorithms. The QRisk3 estimated the highest CV risk in our cohort of patients, while the ERS-RA and RRS were significantly higher than PCM and SCORE.

Conclusion. Our study demonstrates a higher estimated CV-risk in RA compared to OA patients. The commonly used algorithms to estimate CV-risk in clinical practice perform differently, evaluating different traditional CV-risk factors and disease specific characteristic, as for QRisk3 or ERS-RA. Rheumatologist should impact on both traditional and RA related modifiable CV-risk factors.

Reference

1. Agca R, et al. Ann Rheum Dis. 2017; 76: 17-28.

Keywords: Cardiovascular risk, Algorithms for estimation, Preventive strategies.

HARNESSING THE POWER OF MACHINE LEARNING TO PREDICT SUSTAINED REMISSION IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS P058

V. Venerito, M. Fornaro, F. Cacciapaglia, M.G. Anelli, G. Lopalco, F. Iannone

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

Aim of the Study. Sustained remission is the main treatment goal in the management of patients with rheumatoid arthritis (RA). Although this concept is clear in clinicians' mind, there is no uniform definition of sustained remission. Machine learning (ML) is emerging as a tool for the implementation of complex multi-parametric decision algorithms. Many studies had investigated associations with treatment outcomes in RA patients, although they were limited to discovering which indicators would affect the achievement of remission in analysed cohorts, instead of focusing on the implementation of a general model for clinical application. Here we investigated whether ML could provide a tool to predict which patients would achieve sustained clinical remission on bDMARDs.

Methods. Patient with RA according current criteria who started bDMARDs between January 2009 and January 2019 in a tertiary care centre were included in the analysis. Demographic and clinical characteristics including antibody status, Body Mass Index (BMI), presence/absence of comorbidities, patient-reported outcomes and clinimetric indexes were recorded at either treatment baseline, 12 month and 24-month follow up. Patients were classified in sustained remission if DAS28-ESR remission had been achieved within 12 months and maintained until 24 month follow up. Machine learning analysis was implemented in Python 3.6 environment. We ran a feature selection method based on XGboost algorithm; it is capable of identifying a feature core set including the least variables but scoring the highest predictive accuracy. The co-

hort of patients was randomly split into the training set and test set according to the ratio of 70:30. Finally XGBoost and logistic regression (LR) algorithms were applied to develop classifiers which were trained on the training set (n. 257), using the latter feature set as input. After training, classifiers were asked to predict the response of the test set (n. 110) and compared each other in terms of accuracy and AUC.

Results. Our analysis included n.367 RA patients (female n. 323/367, 88%) with mean age (\pm SD) of 53.7 \pm 12.5 years and mean disease duration of 121 \pm 106 months at bDMARD baseline [TNF inhibitors n. 150/367 (40.9%); Tocilizumab n. 79/367 (21.5%); Rituximab n. 61/367 (16.6%); Abatacept n. 77/367 (20.9%)]. The feature set with the highest accuracy, consisting of n. 17 variables, has been plotted together with importance for prediction for each attribute, and listed above the red line in Figure 1. The performance XGboost model for 24 month sustained remission on test dataset was as follows: accuracy 71.2% (95%CI 62.1-80.3) and AUC 0.72.

In contrast, after training with the same feature set, the LR deployment yielded accuracy 64.8% (95%CI 55.9-73.7) and AUC 0.65 on test dataset.

Conclusions. ML algorithm outperformed LR. This is the first predictive model, built harnessing the power of ML, for predicting sustained remission in RA patients on different bDMARDs.

Keywords: Sustained remission, Rheumatoid arthritis, Machine learning.

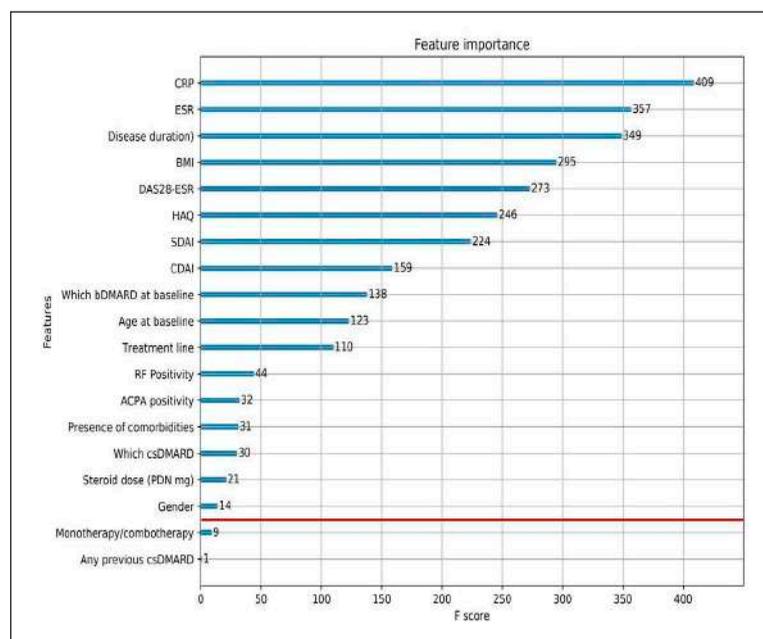


Figure 1 - Feature selection with extreme-gradient boosting (XGboost) algorithm to identify the attributes with the highest impact (i.e. highest F1-score) on predicting sustained remission at 24 months. The strongest attribute was baseline CRP. All variables listed above the red line were identified as the minimum-size core feature set capable of scoring the highest accuracy and hence used for training XGboost and logistic regression algorithms.

Abbreviations: bMARDs: biological disease-modifying anti-rheumatic drugs; BMI: Body Mass Index; CDAI: Clinical Disease Activity Index; CRP: C Reactive Protein; csDMARDs: conventional synthetic disease-modifying anti-rheumatic drugs; DAS28-ESR: Disease Activity Score on 28 joints with Erythrocyte Sedimentation Rate; HAQ: Health Questionnaire-Disability Index; MTX: Methotrexate; PDN: Prednisone; SDAI: Simple Disease Activity Index.

L'OUTCOME GRAVIDICO NEI PAZIENTI CON ARTRITI INFIAMMATORIE: UNO STUDIO LONGITUDINALE DI COORTE

P059

F. Pistillo¹, A. La Rosa², P. De Sandre³, E. Fracassi¹, A. Carletto¹, A. Hoxha³

¹U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera-Università di Verona; ²U.O.C. Ginecologia e Ostetricia, Ospedale San Bartolo, Vicenza;

³U.O.C. Medicina Interna, U.O.S. Reumatologia, Ospedale San Bartolo, Vicenza

Scopo del lavoro. Le artriti infiammatorie, artrite reumatoide, artrite psoriasica e spondilite anchilosante interessano un numero sempre più crescente di donne in età fertile. Preoccupazione si ha riguardo l'effetto della malattia sulla gravidanza ma pure viceversa. Abbiamo condotto questo studio per valutare l'effetto dell'attività di malattia sulla gravidanza. Inoltre abbiamo valutato l'impatto che le terapie con biologici hanno sulla gravidanza e l'outcome fetale/neonatale.

Materiali e Metodi. I dati di 78 gravidanze in 55 donne seguite presso i Centri di UOC Medicina Interna dell'Ospedale di San Bartolo Vicenza e U.O.C. Reumatologia dell'Università di Verona sono stati analizzati retrospettivamente. Un modulo di 28 voci diviso in quattro gruppi (dati demografici, dati clinici/biumorali basali, outcome gravidico e outcome fetale/neonatale) sono stati registrati.

I pazienti sono stati divisi in due gruppi. Il gruppo I comprende pazienti che sono stati esposti ai farmaci biologici al concepimento/per tutta la durata di gravidanza, invece il gruppo II comprende pazienti che hanno sospeso la terapia con farmaci biologici secondo indicazione del foglietto illustrativo o non sono mai esposti ai farmaci biologici. Successivamente i pazienti del gruppo I sono stati caratterizzati in quelli esposti ad etanercept, adalimumab e certolizumab pegol.

Risultati. Abbiamo registrato 67/78 (85,9%) nati vivi, 10 (20,8%) aborti spontanei e 1 (2,1%) morte endouterina. La correlazione tra attività di malattia al baseline valutata con il DAS28PCR/BASDAI e l'outcome fetale non è risultata statisticamente significativa. Tuttavia i pazienti nel gruppo esposto ai biologici avevano un numero di terapie associate al concepimento significativamente maggiore rispetto al gruppo non esposto ($p=003$), ipotizzando un'attività di malattia più alta (DAS28PCR mediana 2,6 vs 2,3; BASDAI mediana 2,3 vs 0,8). Ci sono state 3 (4,5%) malformazioni congenite, due nel gruppo esposto ai biologici e uno nel gruppo di quelle non esposte. Si sono registrate 9 (13,2%) complicanze neonatali, di cui 2 infezioni perinatali nel gruppo esposto ai biologici. I vaccini sono stati effettuati in 39 (58,2%), senza registrare nessun effetto collaterale. Abbiamo osservato 14 (17,9%) complicanze materne (4% vs 7,1%, rispettivamente nel gruppo esposto ai biologici e nel gruppo non esposto). Non abbiamo osservato differenze sta-

Tabella I - Il confronto tra caratteristiche cliniche all'outcome gravido/fetale nelle pazienti esposte ai biologici con quelle non esposte.

	Gruppo I*	Gruppo II*	valore del p
Numero pazienti	39 (70,9)	16 (29,1)	-
Numero di gravidanze	50 (64,1)	28 (35,9)	-
Età, anni, mediana (range)	35 (25-46)	34 (26-50)	0,4
Durata malattia (mesi), mediana (range)	120 (24-516)	120 (3-300)	0,5
Diagnosi			
Artrite reumatoide	26 (66,7)	10 (52,6)	0,2
Spondilite anchilosante	7 (17,9)	4 (21,1)	1
Artrite psoriasica	6 (15,4)	5 (26,3)	0,5
DAS28PCR al basale, mediana (range)	2,6 (0,7-4,5)	2,3 (1,1-4,0)	0,4
BASDAI al basale, mediana (range)	2,3 (0-8,2)	0,8 (0-3,8)	0,4
PCR (mg/L), mediana (range)	3 (0,1-51,6)	2,8 (0,2-33)	0,7
Esposizione ai farmaci biologici, n (%)			
anti-TNF α	49 (98)	0 (0)	-
anti-IL6	1 (2)	0 (0)	-
Esposizione agli anti-TNF α , n (%)			
Concepimento/I trimestre	37 (74)	0 (0)	-
II trimestre	14 (28)	0 (0)	-
III trimestre	6 (12)	0 (0)	-
Altre terapie al concepimento, n (%)	45 (90)	17 (60,7)	0,003
Metilprednisolone (4-16 mg)	14 (31,1)	9 (52,9)	0,8
Ciclosporina A	1 (2,2)	0 (0)	-
Sulfasalazina	0 (0)	3 (10,7)	-
Idrossiclorochina	11 (24,4)	3 (10,7)	0,3
FANS	9 (20)	2 (7,1)	0,3
Terapia concomitante durante la gravidanza, n (%)	28 (56)	17 (60,7)	0,8
Metilprednisolone (4-16 mg)	24 (85,7)	11 (64,7)	0,5
Ciclosporina A	1 (3,6)	0 (0)	-
Sulfasalazina	0 (0)	3 (17,6)	-
Idrossiclorochina	3 (10,7)	2 (11,8)	1
FANS	0 (0)	1 (5,9)	-
Outcome gravidico			
Nati vivi, n (%)	45 (90)	22 (78,6)	0,1
Aborti spontanei, n (%)	4 (8)	6 (21,4)	0,1
Morte endouterina, n (%)	1 (2)	0 (0)	-
Nati prematuri, n (%)	3 (6,7)	2 (9,1)	1
Età gestazionale, mediana (range)	39 (27-41)	39 (32-41)	0,4
Peso in percentile, mediana (range)	50 (3-97)	50 (15-97)	0,9
Peso in grammi, mediana (range)	3240 (1210-4010)	3295 (1700-3810)	0,9
Piccolo per età gestazionale, mediana (range)	10 (22,2)	7 (31,8)	0,4
Apgar, mediana (range)	10 (6-10)	10 (9-10)	0,9
Complicanze fetali, n (%)	4 (8)	2 (7,1)	1
Complicanze neonatali, n (%)	6 (13,3)	3 (13,6)	1
Malformazioni congenite, n (%)	2 (4)	1 (3,6)	1
Complicanze materne, n (%)	12 (4)	2 (7,1)	0,07

*Gruppo I: biologici al concepimento/durante la gravidanza *Gruppo II: biologici sospesi secondo foglietto illustrativo o terapia con DMARDs/glicocorticoidi al concepimento

tisticamente significative sull'outcome gravidico/fetale tra i gruppi trattati con i vari anti-TNF-alfa.

Conclusioni. Questi dati non hanno evidenziato un rischio maggiore in termini di outcome gravidico/fetale nei pazienti esposti ai biologici al concepimento/durante gravidanza rispetto al gruppo non esposto. Quindi quando necessario per condizioni cliniche continuare la terapia.

Keywords: Gravidanza, Artriti, Biologici.

ANALISI DIFFERENZIALE DELL'ESPRESSIONE GENICA NELL' ARTRITE REUMATOIDE COMPARATA ALLO STATO DI SALUTE: LA REMISSIONE CLINICA FARMACO-INDOTTA È SINONIMO DI MALATTIA BIOLOGICAMENTE INATTIVA?

P060

M.M. Angioni, A. Floris, D. Perra, I. Cangemi, M. Congia, E. Chessa, M. Piga, A. Cauli

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Policlinico A.O.U. e Università di Cagliari, Monserrato, Cagliari

La remissione clinica è un obiettivo importante nella terapia dell'artrite reumatoide (AR), ma i dati sui fattori molecolari responsabili della effettiva inattivazione sono scarsi. L'analisi dell'espressione genica è uno strumento utile a elucidare i meccanismi patogenetici delle malattie e l'analisi differenziale tra diverse condizioni produce delle signatures molecolari caratteristiche dello stato o patologia indagati.

Il nostro obiettivo è stato confrontare il profilo trascrizionale di pazienti con AR clinicamente attiva rispetto lo stato di remissione, confrontati ai controlli sani.

Materiali e Metodi. Da una coorte di circa 1000 pazienti affetti da AR secondo i criteri ACR-EULAR 2010, abbiamo dapprima selezionato 20 pazienti con malattia attiva (senza trattamento con farmaco biologico in corso, gruppo A) e 20 pazienti con >1 anno di remissione indotta da Etanercept (R) valutata col DAS28 (PCR), e 20 controlli sani appaiati per sesso ed età (HC). Entrambi i gruppi di AR non assumevano corticosteroidi. L'RNA è stato estratto da sangue periferico e, dopo la verifica di qualità mediante Bioanalyzer (Agilent), ciascuna condizione è stata profilata utilizzando dei pools di RNA in duplicato biologico mediante distinti Human Gene Chip HTA 2.0 (Affymetrix), per un totale di 6 arrays. L'analisi dei dati è stata effettuata mediante software Partek Genomics Suite, V 6.6. Per identificare i trascritti come differenzialmente espressi, è stato settato un valore di fold change ± 1.5 e p-value 0.05

Risultati. Il diagramma di Venn mostra i gruppi comparativi (AvsR, AvsHC, RvsHC) e la quantità relativa di trascritti diffe-

renzialmente espressi, nonché la relazione tra i sets (Fig. 1A). Utilizzando le liste di trascritti ottenute dalle comparazioni, è stato ottenuto un clustering gerarchico allo scopo di osservare il profilo di espressione intra-condizione. Abbiamo identificato (arbitrariamente) 4 gruppi di trascritti aventi profilo analogo e ad ognuno di essi è stato assegnato un codice colore (Heatmap Fig. 1B). Per questi cluster e per tutti gli elenchi di trascritti emersi, è stata effettuata l'analisi di arricchimento genico mediante il tool informatico Gene Ontology (GO), al fine di identificare se funzioni molecolari, componenti cellulari o processi biologici si verificano più frequentemente del previsto in un elenco di trascritti di riferimento (Fig. 1C).

Conclusioni. Osservando la quantità di trascritti differenzialmente espressa, è evidente che mentre lo stato di malattia attiva possiede un profilo trascrizionale distinto, la remissione indotta da farmaci è più simile alla condizione di salute; tuttavia "simile" non vuol dire "identico". Infatti, l'analisi di GO ha mostrato che i trascritti differenzialmente espressi nella condizione R vs HC, sono coinvolti in numerosi processi legati al sistema immunitario, alla risposta cellulare agli stimoli, alla regolazione biologica e altre funzioni.

L'obiettivo futuro sarà validare, sui singoli pazienti mediante Real Time PCR, i geni disregolati associati a funzioni biologiche verosimilmente implicate nell'attività subclinica di malattia.

Keywords: Artrite reumatoide, Trascrittoma, Remissione.

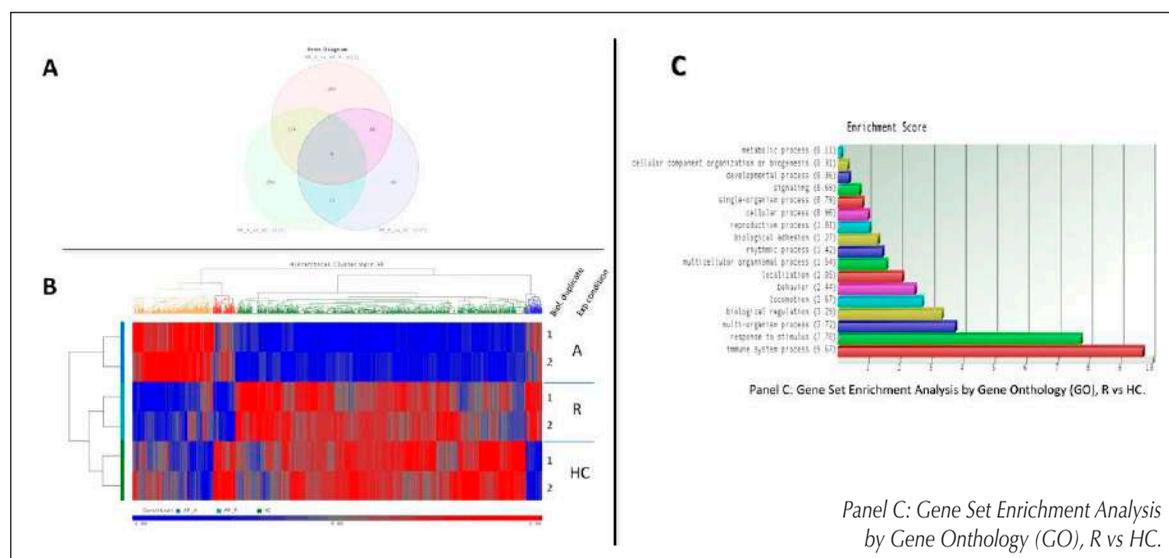


Figure 1 - Panel A: Venn Diagram; Panel B: Heatmap from Hierarchical Clustering: AR = Rheumatoid Arthritis; AR_A = active; AR_R = remission; HC = healthy controls.

MODIFICAZIONI POST-TRADUZIONALI DELLE PROTEINE IN MICROVESCICOLE EXTRACELLULARI NEL SANGUE PERIFERICO IN CORSO DI ARTRITE REUMATOIDE

P061

S. Recalchi¹, C. Barbati², V. Manganelli¹, A. Capozzi¹, G. Riitano¹, F. Spinelli², F. Ceccarelli², M. Sorice¹, F. Conti², C. Alessandri², A. Longo¹

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma; ²Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Università degli Studi di Roma La Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. Le vescicole extracellulari (EV) svolgono un ruolo di “mediatori della comunicazione” intracellulare per la loro capacità di trasferire proteine, lipidi e acidi nucleici che possono regolare una serie di processi biologici. Recentemente, è nato l’interesse di sviluppare nuovi biomarcatori e nuove tecnologie per l’analisi delle EV attraverso la rivalutazione della composizione delle EV stesse. Le cellule rilasciano EV nell’ambiente extracellulare sia in condizioni fisiologiche che in condizioni patologiche; sono racchiuse da un doppio strato lipidico e se ne possono definire 3 principali classi: microvescicole, esosomi e corpi apoptotici, che sono differenziate in base alla dimensione, alla biogenesi, al contenuto e alla funzione. Le EV sono in grado di trasportare lipidi, acidi nucleici e proteine, e per questo, possono essere considerate come “segnalosomi” per diversi processi biologici fisiologici e patologici. In particolare, nelle malattie autoimmuni è stato descritto un aumento dei livelli di EV, che può essere responsabile delle risposte immunitarie verso gli antigeni self. Studi recenti hanno dimostrato che proteine modificate post-traduzionalmente possono essere presenti nelle EV, in corso di Artrite Reumatoide (AR) e Lupus Eritematoso Sistemico. In questo studio, ci siamo pertanto concentrati sull’identificazione nelle EV di proteine citrullinate, carbamilate ed eventualmente acetilate in pazienti con AR attiva.

Materiali e Metodi. Le EV sono state purificate da sangue periferico da pazienti con AR “naïve” (diagnosticati secondo i criteri ACR/EULAR 2010) e da soggetti sani. I campioni così ottenuti sono stati divisi in due aliquote, una analizzata me-

diate citofluorimetria a flusso, l’altra mediante Western Blot (WB). Attraverso l’utilizzo di specifici anticorpi diretti verso molecole di superficie, è stato possibile discriminare le microvescicole provenienti da differenti popolazioni cellulari (anti-CD62 per le piastrine, anti-CD45 per i leucociti e anti-CD62 per le cellule endoteliali); le modificazioni post-traduzionali sono state analizzate utilizzando anticorpi primari anti-proteine citrullinate e carbamilate.

Risultati. I risultati ottenuti, sia mediante analisi citofluorimetrica che mediante WB, hanno permesso di documentare un significativo incremento di proteine citrullinate e carbamilate rispetto ai campioni di donatori sani di controllo. Esperimenti di immunoblotting e di immunoprecipitazione hanno permesso di identificare la proteina citoscheletrica vimentina come la principale proteina citrullinata e carbamilata presente nelle EV da pazienti con AR in fase attiva.

Conclusioni. L’identificazione di modificazioni post-traduzionali delle proteine, come la citrullinazione e la carbamilazione, veicolate dalle EV da pazienti con AR, suggerisce che tali proteine citrullinate e/o carbamilate vengono riconosciute dal sistema immunitario unitamente a molecole MHC, inducendo la produzione di autoanticorpi. Queste osservazioni introducono pertanto un nuovo meccanismo patogenetico di malattia, fornendo così un utile strumento per il monitoraggio e la diagnosi dei pazienti con AR.

Keywords: Vescicole extracellulari, Autoimmunità, Malattie autoimmunitarie.

IMPATTO DEL MODELLO ORGANIZZATIVO DELL'EARLY ARTHRITIS CLINIC SULLA MORTALITÀ NELLE ARTROPAIE INFIAMMATORIE: ANALISI SUI DATABASE SANITARI IN LOMBARDIA (RECORD-ELECTRA)

P062

B.L. Palermo¹, G. Sakellariou^{1,2}, G. Carrara³, A. Zanetti³, C. Montecucco¹, C.A. Scirè^{3,4}

¹U.O. Reumatologia, IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Università di Pavia; ²Istituti Clinici Scientifici Maugeri, Pavia;

³Centro Studi Epidemiologici Società Italiana di Reumatologia, Milano; ⁴U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Sant'Anna di Cona, Università di Ferrara

Scopo del lavoro. Le strategie di diagnosi precoce e trattamento intensivo migliorano gli esiti di malattia nelle artropatie infiammatorie e nell'artrite reumatoide (AR). L'impatto di questi modelli sulla mortalità, che è nota essere incrementata in tale popolazione, non è ad ora pienamente definito. L'obiettivo della presente analisi è valutare la mortalità per tutte le cause in una popolazione di artriti iniziali e confrontarla con un gruppo di controlli non affetti, nello stesso periodo e contesto assistenziale.

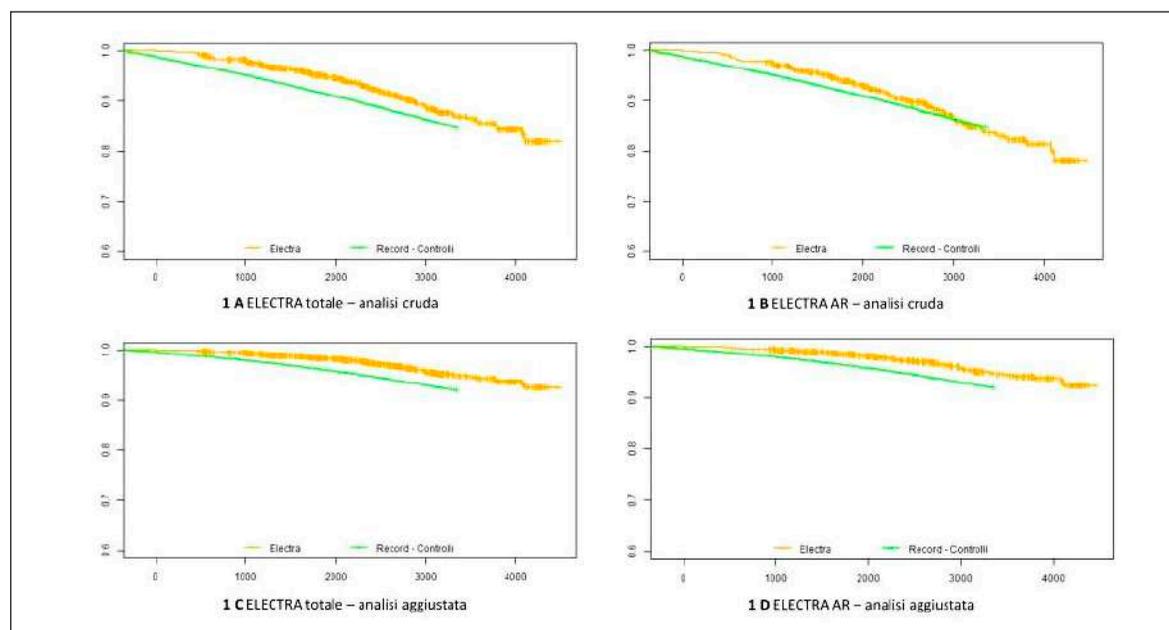
Materiali e Metodi. Lo studio segue un disegno retrospettivo longitudinale su banche dati amministrative sanitarie. Sono stati inclusi tutti pazienti afferenti all'Early Arthritis Clinic (EAC) di Pavia dal 2005 al 2013, affetti da AR o artrite indifferenziata, con durata dei sintomi <12 mesi e residenti in provincia di Pavia (coorte ELECTRA). I pazienti sono stati trattati secondo un protocollo di tight control volto al raggiungimento della bassa attività di malattia. Le informazioni sulla mortalità, disponibili fino alla fine del 2016, per tutte le cause sono state ottenute mediante record linkage con la banca dati amministrativa dell'ATS di Pavia. La popolazione soggetti non affetti è stata ricavata dai controlli dello studio RECORD della Società Italiana di Reumatologia, che ha incluso dati ricavati dalla banca dati amministrativa della Lombardia di soggetti non affetti da AR, appaiati per sesso ed età a pazienti affetti con rapporto 4/1, nel periodo compreso tra il 2004 e il 2013 (coorte RECORD) ed osservati fino alla fine del 2013. Il

Charlson Comorbidity Index (CCI) è stato costruito mediante i dati amministrativi. La sopravvivenza nelle due popolazioni è stata valutata mediante il metodo di Kaplan Meier, crude e aggiustate per sesso, età e CCI. Sono state inoltre costruite curve di sopravvivenza per la coorte ELECTRA comprendenti solo i pazienti con AR.

Risultati. La coorte ELECTRA includeva 857 pazienti, 73% di sesso femminile, con età media di 59 anni e CCI mediano di 1. La coorte dei controlli RECORD includeva 280.244 soggetti, 70.6% di sesso femminile, con età media di 60 anni e CCI mediano di 0. Durante il follow-up si sono verificati 77 decessi (9%) nella coorte ELECTRA e 42.676 decessi (15.2%) nella coorte RECORD. Le curve di sopravvivenza crude hanno mostrato una mortalità comparabile nella popolazione ELECTRA (nella sua totalità e limitatamente ai pazienti con AR) e RECORD (Figura 1A e 1B). Dopo aggiustamento per sesso, età e CCI, la sopravvivenza nelle due popolazioni è risultata comparabile, anche quando l'analisi è stata limitata ai pazienti con AR (Figura 1C e 1D).

Conclusioni. I risultati della presente analisi suggeriscono un effetto positivo della gestione precoce e intensiva delle artropatie infiammatorie sulla mortalità, con mortalità per tutte le cause comparabile a quella di una popolazione di soggetti non affetti.

Keywords: Early arthritis clinic, Mortalità, RECORD-ELECTRA.



PREVALENZA DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE IN ARTRITE REUMATOIDE. P063 DATI PRELIMINARI DALLO STUDIO LIRA (LUNG INVOLVEMENT IN RHEUMATOID ARTHRITIS)

M. Sebastiani¹, G. Cassone¹, C. Vacchi¹, V. Venerito², A. Carriero³, G.L. Erre⁵, A.L. Fedele⁶, P. Tomietto⁷, F. Atzeni⁸,
G. Maioli⁴, G. Sandri¹, G. Della Casa¹, S. Cerri¹, C. Salvarani¹, A. Manfredi¹

¹Università di Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Università di Bari; ³Ospedale San Carlo, Potenza; ⁴Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ⁵Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari; ⁶Università Cattolica di Roma; ⁷Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Trieste; ⁸Università di Messina

L'interstiziopatia polmonare (IP) è una fra le più frequenti e severe manifestazioni extra-articolari dell'artrite reumatoide (AR). La presenza di IP si associa ad una riduzione della sopravvivenza e della qualità di vita nei pazienti con AR e influenza in maniera significativa l'approccio terapeutico al paziente.

Lo studio "Lung Involvement in Rheumatoid Arthritis (LIRA)" si prefigge per la prima volta lo scopo di valutare prospetticamente le caratteristiche epidemiologiche, cliniche e prognostiche dei pazienti con AR-IP in uno studio multicentrico.

Scopo dello studio. Valutare la prevalenza della IP in una casistica non selezionata di pazienti con AR.

Pazienti e Metodi. Tutti i pazienti affetti da AR afferenti ai centri partecipanti in un periodo di un anno saranno valutati ogni 6 mesi con uno stetoscopio digitale e un software capace di individuare con alta sensibilità e specificità la presenza di rantoli a velcro (VECTOR), virtualmente identificabili in tutti i pazienti con IP anche nelle fasi precoci di malattia e che possono pertanto essere sfruttati per identificare i pazienti da sottoporre a Tc del torace ad alta risoluzione (TCAR). Per ogni paziente arruolato verranno registrati, basalmente e quindi ogni 6 mesi, i dati clinici e sierologici. In presenza di rantoli a velcro o di altri elementi sospetti per IP, come tosse o dispnea, verrà richiesta una TCAR. Nei pazienti con IP le prove di funzione respiratoria saranno monitorate ogni 6 mesi per valutare l'evoluzione della malattia polmonare.

Risultati preliminari. Dopo 3 mesi dall'inizio dello studio sono stati arruolati 214 pazienti (femmine/maschi 165/49, età media 64,8±12,9 anni, durata media di malattia 14,2±8,9 anni), anti-citrullina 77,1%, fattore reumatoide 78,1%. La prevalenza della IP era del 20,1% (43 pazienti), di cui il 53,5% (23 pazienti) in forma sintomatica. In 4 pazienti la TCAR è attualmente in corso, con una prevalenza possibile del 22% in caso di positività.

I pazienti con IP sono più frequentemente di sesso maschile (femmine/maschi 24/23 vs 141/26, p<0.0001) e più anziani dei pazienti senza IP (età media 73,2±7,4 vs 62,7±13,2, p<0.0001), mentre non si osservano differenze riguardo la durata della AR o la positività per fattore reumatoide e anti-citrullina.

Conclusioni. Prevalenza e incidenza della AR-IP non sono ancora definite. Tuttavia, i risultati preliminari del nostro studio confermano che la IP è più frequente nei maschi e nei soggetti anziani e che la sua prevalenza è più alta di quanto clinicamente ipotizzabile. Il nostro studio si prefigge lo scopo di chiarire la storia clinica dei pazienti con AR-IP, la sua possibile associazione con alcune caratteristiche sierologiche e cliniche dell'AR e il possibile ruolo dei DMARDs nella sua patogenesi.

Keywords: Artrite reumatoide, Interstiziopatia polmonare, Prevalenza.

ARTRITE REUMATOIDE E VALUTAZIONE DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA MEDICO/PAZIENTE: C'È CONCORDANZA IN REMISSIONE? DATI PRELIMINARI

P064

L. Moschetti, C. Bazzani, F. Villanova, R. Gorla, F. Franceschini

U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Nella pratica clinica non è infrequente notare una discordanza tra la valutazione dell'attività di malattia espressa dal paziente (PGA, patient's global assessment of disease activity) e quella espressa dal reumatologo (EGA, evaluator's global assessment of disease activity). Obiettivo primario dello studio è valutare se tale discordanza sia rilevabile in pazienti affetti da artrite reumatoide in buon andamento clinico. Obiettivo secondario è definire se tale discrepanza possa essere influenzata dalla compresenza di fattori perturbanti la qualità di vita del paziente, includendo sfera emotiva, sfera funzionale, disturbi del sonno e comorbidità.

Materiali e Metodi. Nello studio sono stati arruolati pazienti adulti, affetti da AR, seguiti presso un unico centro reumatologico e che, al momento della valutazione, risultassero in remissione clinica, indipendentemente dal PGA, secondo l'EULAR Boolean Remission a 3 valori (n. articolazioni dolenti e tumefatte ≤ 1 , PCR ≤ 1 mg/dl) (1). I dati clinico/anamnestici sono stati ottenuti da revisione retrospettiva delle cartelle cliniche. PGA e EGA sono espresse come di routine su scala VAS (0-100 mm). Per valutare la discordanza di percezione è stata calcolata la differenza PGA-EGA, considerando discordante una differenza di almeno 30 mm. Congiuntamente alla valutazione clinica e alla compilazione del PGA, a tutti i pazienti è stato chiesto di compilare VAS del dolore (0-100 mm), Health Assessment Questionnaire (HAQ), SF-36 Health Survey, State-Trait Anxiety Inventory (STAI-Y1/Y2), Self-rating Depression Scale (Zung, 1965) e Insomnia Severity Index. Per definire le comorbidità è stato utilizzato il Rheumatic Disease Comorbidity Index (RDCI).

Risultati. I dati preliminari dello studio comprendono la valutazione di 50 pazienti, 47 in remissione clinica DAS28, 2 in LDA, 1 in MDA. Le restanti caratteristiche clinico/demografiche sono riportate in tabella 1. PGA>EGA è stato osservato in 40 soggetti (80%), PGA=EGA in 10 (20%); [PGA-EGA] ≥ 30 mm è stato riscontrato in 17 casi (34%). L'analisi univariata ha mostrato che i parametri significativamente associati alla discordanza PGA/EGA sono la VAS dolore, l'HAQ, l'indice di salute fisica-SF36 e l'RDCI. DAS28 e SDAI sono risultati significativamente più elevati nel gruppo discordante. La monoterapia con csDMARD è significativamente più utilizzata nel gruppo di pazienti che mostrano discrepanza tra PGA e EGA, a differenza dei bDMARDs più impiegati nel gruppo non discordante.

Conclusioni. Una discrepante valutazione dell'attività di malattia medico/paziente si osserva in oltre un terzo dei casi, pur in presenza di un buon controllo clinico di malattia. I fattori che più incidono su tale differente valutazione riguardano una aumentata percezione del dolore, una maggiore disabilità, la percezione di una salute fisica più compromessa e la presenza di comorbidità. I fattori psico/emotivi e la qualità del sonno sembrano non influenzare la discrepanza PGA/EGA.

Bibliografia

1. Svensson B, et al. BMJ Open. 2013; 3: e003554.

Keywords: Artrite reumatoide, Patient reported outcomes, Patient's global assessment.

Tabella I - *Mann Whitney test. °Student T test.

Caratteristiche dei pazienti, N (%)	TOT = 50	(PGA-EGA)<30 = 33 (66)	(PGA-EGA)≥30 = 17 (34)	p<0,05
Eta, anni, mediana (IQR)	57 (48-64)	56 (48-63)	59 (48,5-68,5)	ns*
Femmine, N (%)	35 (70)	22 (67)	13 (76)	ns
FR+ o/o anti-CCP+, N (%)	40 (80)	26 (79)	14 (82)	ns
Durata di malattia, anni, mediana (IQR)	11 (5-16)	10 (4,5-16,5)	12 (4,5-19)	ns*
csDMARD monoterapia, N (%)	12 (24)	4 (12)	8 (47)	0,01
bDMARD, N (%)	37 (74)	28 (85)	9 (53)	0,02
I/II linea bDMARD, N (%)	29 (78)	23 (82)	6 (67)	ns
Prednisone settimanale, mediana (IQR)	20 (17,5-31,3)	15 (10-21,9)	25 (18,8-32,5)	ns*
PGA, [0-100], mediana (IQR)	20 (10-45)	10 (10-20)	50 (50-60)	-
EGA, [0-100], mediana (IQR)	0 (0-10)	0 (0-10)	10 (0-10)	-
PGA-EGA, [0-100], mediana (IQR)	10 (10-37,5)	10 (0-10)	50 (40-60)	-
VAS dolore, [0-100], mediana (IQR)	20 (10-40)	10 (10-20)	50 (25-60)	<0,001*
DAS28, mediana (IQR)	1,6 (1,5-2,2)	1,5 (1,3-1,7)	2,2 (1,9-2,7)	<0,001°
SDAI, mediana (IQR)	2,6 (1,2-6,1)	1,6 (1,1-2,7)	6,8 (4,2-8,1)	<0,001*
RDCI, [0-9], mediana (IQR)	1 (0-1,8)	0 (0-1)	1 (1-2)	0,02*
HAQ, [0-3], mediana (IQR)	0,1 (0-0,4)	0 (0-0,3)	0,4 (0,1-0,9)	0,001*
STAI Y1, [20-80], mediana (IQR)	37 (33-48)	36 (30-43)	41 (35-51)	ns*
STAI Y2, [20-80], mediana (IQR)	37 (33-46)	37 (32-46)	37 (33-48)	ns*
SDS ZUNG, [25-100], mediana (IQR)	44 (40-51)	44 (40-50)	45 (40-51)	ns*
Insomnia Severity Index, [0-28], mediana (IQR)	4,5 (2-11)	4 (2-11)	5 (3-12)	ns*
SF36- SALUTE FISICA, mediana (IQR)	45 (35-52)	49 (39-53)	36 (23-47)	0,002*
SF36- SALUTE MENTALE, mediana (IQR)	49 (36-56)	50 (37-57)	47 (32-55)	ns°

CONTROLLO POSTURALE E DISABILITÀ IN PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE EARLY**P065****E. De Lorenzis^{1,2}, F. Crudo³, A.L. Fedele¹, D. Bruno¹, P.M. Picciotti³, S. Alivernini¹, G. Paludetti³, G. Cadoni³, A. Zoli¹**¹Scuola di Dottorato in Medicina Biomolecolare XXXV Ciclo, Verona; ²Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Divisione di Otorinolaringoiatria,

Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Il controllo posturale di pazienti con artrite reumatoide (AR) può essere compromesso a causa degli input sensoriali anormali o dell'inadeguata risposta motoria conseguente ad alterazioni della risposta immune, danno articolare, comorbidità e terapie che la caratterizzano. Il test di organizzazione sensoriale (SOT) eseguito in corso di posturografia dinamica è una metodica oggettiva di valutazione del contributo delle diverse componenti sensoriali nel controllo posturale.

L'obiettivo del presente lavoro è di valutare i meccanismi di instabilità posturale e la relazione con la disabilità in una coorte di pazienti con AR Early (ERA).

Materiali e Metodi. L'equilibrium score in 6 distinte condizioni sensoriali è stato valutato in 30 pazienti ERA (meno di 12 mesi dall'esordio) e 30 controlli. Il rapporto di funzione somatosensoriale (SOM), visiva (VIS) e vestibolare (VEST) sono stati calcolati per valutare l'impiego di input sensoriali diversi e il composite equilibrium score (CES) come misura della performance posturale globale. I risultati del SOT sono stati messi in relazione con caratteristiche di malattia, grado di disabilità e percezione soggettiva di instabilità da parte del paziente.

Risultati. Pazienti ERA presentavano valori inferiori di CES (78.4±6.0% vs 83.4±5.0%, p=.002) e rapporti SOM (98.5±1.8% vs 99.6±2.1%, p=.035), VIS (85.2±7.6% vs

91.5±6.0%, p=.001) e VEST (70.8±10.0% vs 80.3±7.8%, p<.001) rispetto ai controlli. La presenza di artrite di caviglia è risultata in correlazione negativa con i rapporti SOM (r=-.369, BCa CI 95% da -.671 a .002, p=.045) e VIS (r=-.470, BCa CI 95% da .676 a -.181, p=.009), la severità del dolore al CES (r=-.389, BCa CI 95% da -.628 a -.065, p=.045) ed al rapporto VIS (r=-.385, BCa CI 95% da -.635 a -.022, p=.048), ed infine l'HAQ-DI a CES (r=-.591, BCa CI 95% da -.783 a -.317, p=.001) ed ai rapporti SOM (r=-.510, BCa CI 95% da -.709 a -.245, p=.004) e VIS (r=-.390, BCa CI 95% da -.620 a -.159, p=.033.). La percezione di instabilità posturale da parte del paziente era associata a ridotto CES (75.4±5.4% vs 80.7±5.5%, p=.016) e rapporto VEST (66.5±10.1% vs 74.1±8.8%, p=.036) rispetto agli altri controlli. I parametri del SOT non erano in relazione con indici di flogosi, attività di malattia o positività autoanticorpale.

Conclusioni. Pazienti con AR mostrano una compromissione precoce e multifattoriale del controllo posturale che prescinde dalla compromissione motoria ed è più severa in pazienti con un più elevato grado di disabilità e una percezione soggettiva di instabilità.

Keywords: Artrite reumatoide early, Controllo posturale, Disabilità.

CONTRIBUTO DELLA RIDUZIONE DEL DOLORE ALLA FUNZIONALITÀ FISICA, FATIGUE E QUALITÀ DI VITA IN PRESENZA DI UN CONTROLLO DELL'INFIAMMAZIONE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE (AR) P066

M.A. Van de Laar¹, J. Pope², Y. Lee³, B. Fautrel⁴, K. Ikeda⁵, A. Quebe⁶, X. Zhang⁶, C. Gaich⁶, M.A.F.J. De Leonardis⁶, J. Lisse⁶, J. Workman⁶, R. Fleischmann⁷, M. Genovese⁸, P. Taylor⁹, F. Giurdanella¹⁰

¹Arthritis Center Twente, Enschede, The Netherlands; ²Western University, London, ON, Canada; ³Northwestern University Feinberg School of Medicine, Chicago, USA; ⁴Pitié-Salpêtrière Hospital, Department of Rheumatology, AP-HP, Sorbonne University, UPMC University, Paris, Ile-de-France, France; ⁵Chiba University Hospital, Chiba, Japan; ⁶Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ⁷Metropex Clinical Research Center and University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; ⁸Stanford University, Stanford, California, USA; ⁹University of Oxford, United Kingdom; ¹⁰rheumatology Medical Science Liaison, Eli Lilly, Italia S.p.A., Firenze

Obiettivo. Baricitinib, inibitore orale e selettivo di JAK1/2, è efficace nel controllare l'infiammazione e ridurre il dolore nei pazienti (pz) con AR e risposta inadeguata ai DMARD convenzionali [RA-BEAM (1)] o ai DMARD biologici [RA-BEACON (2)] o nei pz naïve ai DMARD [RA-BEGIN (3)]. Quest'analisi post-hoc di dati aggregati da pz che avevano raggiunto il controllo dell'infiammazione in questi studi intendeva quantificare l'impatto della riduzione del dolore su altri outcome riferiti dai pazienti (PRO).

Metodi. Un buon controllo dell'infiammazione era definito come presenza di una conta delle articolazioni tumefatte (SJC) su 28 articolazioni esaminate ≤ 1 e PCR ≤ 1 mg/dL alla settimana 24. Per i pz con un buon controllo dell'infiammazione, sono stati messi a confronto i PRO di coloro che avevano raggiunto anche le soglie di sollievo dal dolore (definite come ≤ 20 mm o ≤ 40 mm su una scala analogica visiva da 0-100 mm) alla settimana 24 con quelli di coloro che non le avevano raggiunte. I PRO includevano: HAQ-Disability Index

(DI) valore normativo ($< 0,5$ per RA-BEAM e RA-BEACON; $< 0,25$ per RA-BEGIN) e differenza minima clinicamente importante (MCID, $\geq 0,22$); Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue (FACIT-F) valore normativo ($\geq 40,1$) e MCID ($\geq 3,56$) di; 36-item Short Form Health Survey (SF-36) MCID (≥ 5) per i punteggi relativi alla componente fisica e a quella mentale. I modelli di regressione logistica sono stati aggiustati per età, genere, indice di massa corporea, regione geografica, durata della malattia e SJC, PCR e dolore al basale e valori di outcome. I dati mancanti sono stati imputati utilizzando il metodo "last observation carried forward".

Risultati. 263 pz (RA-BEGIN), 371 pz (RA-BEAM) e 81 pz (RA-BEACON) hanno raggiunto il controllo dell'infiammazione alla settimana 24 (Tabella I). I pz nei primi due studi che avevano raggiunto anche una soglia di sollievo dal dolore ≤ 20 mm avevano una maggiore probabilità ($p < 0,05$) di riferire un beneficio in termini di funzionalità fisica (HAQ-DI), affaticamento (FACIT-F) e qualità di vita (SF-36) rispetto ai pz

Tabella I - Controllo dell'infiammazione alla settimana 24.

	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BEACON		
	BARI 4 mg	BARI 1 mg + MTX	MTX	BARI 4 mg	ADA	PBO	BARI 2 mg	BARI 4 mg	PBO
Totale pazienti, N	159	215	210	487	330	488	174	177	176
Pazienti che hanno raggiunto il controllo dell'infiammazione*, n (%)	90 (56,6)	110 (51,2)	63 (30,0)	187 (38,4)	121 (36,7)	63 (12,9)	28 (16,1)	38 (21,5)	15 (8,5)

*Conta delle articolazioni tumefatte ≤ 1 e proteina C reattiva ≤ 1 mg/dL alla settimana 24
ADA: adalimumab; BARI: baricitinib; MTX: metotrexato; PBO: placebo

Tabella II - Percentuale dei pazienti che hanno raggiunto un miglioramento dei PRO per sollievo del dolore (soglia di 20 mm) alla settimana 24.

Outcome	RA-BEGIN			RA-BEAM			RA-BEACON		
	≤ 20 mm (N = 162)	> 20 mm (N = 101)	Valore di p	≤ 20 mm (N = 212)	> 20 mm (N = 159)	Valore di p	≤ 20 mm (N = 47)	> 20 mm (N = 34)	Valore di p
HAQ-DI $< 0,5^*$	60,5	15,8	$< 0,0001$	66,5	19,0	$< 0,0001$	55,3	5,9	0,0008
MCID HAQ-DI $\geq 0,22$	96,3	85,1	$< 0,0001$	89,2	72,2	$< 0,0001$	87,2	76,5	0,2061**
FACIT-F $\geq 40,1^*$	72,8	38,6	$< 0,0001$	76,3	36,1	$< 0,0001$	67,4	29,4	0,0141
MCID FACIT $\geq 3,56$	87,0	77,2	$< 0,0001$	76,3	63,9	$< 0,0001$	91,3	70,6	0,0085
MCID PCS SF-36 ≥ 5	90,1	72,3	$< 0,0001$	80,6	57,0	$< 0,0001$	87,0	44,1	0,0003
MCID MCS SF-36 ≥ 5	45,7	48,5	0,0095	47,9	43,7	0,0154	34,8	41,2	0,2909

* Punteggio normativo per semplificare il confronto con la popolazione generale

† Per RA-BEGIN, il valore normativo di HAQ-DI era $< 0,25$

** Valore di p dal test del chi-quadrato a causa delle ridotte dimensioni del campione

FACIT-F: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue; HAQ-DI: Health Assessment Questionnaire-Disability Index; MCID: differenza minima clinicamente importante; MCS: Mental Component Score; PCS: Physical Component Score; SF-36: 36-item Short Form Health Survey.

che non l'avevano raggiunta (Tabella II). I pz in RA-BEACON avevano una minore probabilità di raggiungere tutte le soglie PRO rispetto ai pazienti degli altri studi. In RA-BEACON, il raggiungimento di dolore ≤ 20 mm ha determinato percentuali statisticamente maggiori di pz che raggiungevano MCID di FACIT-F e valori normativi di HAQ-DI e FACIT-F. Profili simili sono stati osservati per la soglia di sollievo dal dolore ≤ 40 mm vs >40 mm.

Conclusioni. Nonostante il raggiungimento di un buon controllo dell'infiammazione (SJC ≤ 1 e PCR ≤ 1 mg/dL), si può osservare la permanenza di dolore residuo. Livelli di dolore >20 mm sono associati a funzionalità fisica, fatigue e qualità

della vita peggiori, con possibili implicazioni sulle decisioni di gestione che vanno oltre il solo trattamento dell'attività della malattia.

Bibliografia

1. N Engl J Med. 2017; 376: 652.
2. N Engl J Med. 2016; 374: 1243.
3. Arthritis Rheumatol. 2017; 69: 506.
4. Arthritis Rheumatol. 2011; 63: 573.

Keywords: *Infiammazione, Sollievo dal dolore, Qualità della vita.*

INFLUENZA DEL BMI (BODY MASS INDEX) SULLA QUALITÀ DI VITA DEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: UN'ESPERIENZA CLINICA

P067

S. Berardi, N. Mansueto, L. Lops, C. Rotondo, A. Corrado, F.P. Cantatore

Università degli Studi di Foggia

Scopo del lavoro. Ricercare una eventuale correlazione tra il BMI (body mass index) di pazienti con artrite reumatoide (AR) e due indicatori di attività di malattia: un parametro clinimetrico come il DAS 28 (disease activity score 28) e un patients reported outcome come l'HAQ (Health Assesment Questionnaire).

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati 20 pazienti (pz) (14 femmine e 6 maschi, età media 45 anni) affetti da AR, insorta da meno di cinque anni. Raccolte le variabili demografiche di ciascuno e calcolato il BMI, misurando il peso con la medesima bilancia analogica e l'altezza con lo stesso metro a muro. È stato somministrato il questionario HAQ e per ogni paziente è stato calcolato il DAS28 (PCR) sulla base dell'esame clinico e del valore di proteina C reattiva (PCR). Sono stati esclusi soggetti di età <18 anni e > di 65 anni, e pazienti con comorbidità importanti per evitare interferenze con HAQ. Tutti i pz assumevano methotrexate (tra 10 mg e 15 mg settimanali), un biologico anti TNF alfa e basse dosi di equivalente prednisone nell'anno dello studio. I dati raccolti sono stati analizzati con test di normalità di D'Agostino-Pearson. Per confrontare i due gruppi è stato usato il test t di Student. Considerato significativo un p-value<0.05.

Risultati. Dei 20 pazienti in studio, 10 avevano un BMI mi-

nore o uguale a 25 e 10 avevano un BMI >25. Il campione è stato così suddiviso in due gruppi: gruppo 1 (BMI minore o uguale a 25) e gruppo 2 (BMI>25). Per il parametro HAQ, è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($p<0.0002$) tra il gruppo 1 e il gruppo 2 (0.486 ± 0.56 DS gruppo 1 vs 1.586 ± 0.48 DS gruppo 2). Anche per il parametro DAS28 PCR è stata riscontrata una differenza statisticamente significativa ($p<0.02$) con valori maggiori nei pazienti con BMI >25 (2.482 ± 0.82 DS gruppo 1 vs 3.385 ± 0.8 DS gruppo 2). È stata osservata una proporzionalità lineare diretta tra BMI e DAS28 (PCR) sia nei soggetti di sesso femminile che nei soggetti di sesso maschile.

Conclusioni. Diversi studi in letteratura attestano la presenza di una correlazione tra obesità e maggiore attività di malattia (DAS28 PCR più elevato) e peggiore qualità della vita (HAQ maggiore) nei pazienti con AR, in linea con quanto rilevato nella nostra esperienza clinica. Sebbene non sia ancora chiaro l'esatto meccanismo con cui l'obesità determini un peggiore outcome terapeutico, per il paziente affetto da AR risulta fondamentale il mantenimento di un corretto peso corporeo.

Keywords: Artrite reumatoide, BMI, Qualità di vita.

LA SINOVITE VALUTATA CON RMN È PREVEDIBILE DI REMISSIONE PERSISTENTE NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE IN REMISSIONE CLINICA ALLA BASELINE?

P068

C. Cosso¹, F. Barbieri¹, G. Zampogna¹, F. Paparo², G. Garlaschi³, M. Cutolo¹, M.A. Cimmino¹

¹U.O.C. Clinica Reumatologica, Policlinico San Martino, Università di Genova; ²Dipartimento di Radiodiagnostica, Ospedali Galliera, Genova; ³Radiologia Generale, Policlinico San Martino, Università di Genova

Scopo del lavoro. Nuove strategie di trattamento dell'artrite reumatoide (AR) consentono di raggiungere la remissione clinica in un numero crescente di pazienti. Tuttavia, studi di follow-up hanno spesso rilevato un progressivo deterioramento articolare, discordanza spiegata attraverso tecniche di imaging come l'ecografia (US) e la risonanza magnetica nucleare (RMN), che dimostravano persistenza di sinovite nella maggior parte dei pazienti. In particolare, la sinovite RM e l'edema osseo sono correlate alle riacutizzazioni.

Questo studio di follow-up ha valutato i pazienti con DAS 28-PCR inferiore a 2,6, per valutare se la durata della remissione è prevista da criteri clinici o dall'imaging RMN.

Metodi. Sono stati studiati 35 pazienti consecutivi con AR diagnosticata secondo criteri ACR del 1987 ed in remissione in base al DAS28-PCR (30 donne, età media 53,2±13,8 anni). La remissione è stata anche valutata con DAS28-VES, SDAI, CDAI, criteri di Pinals et al. e definizione ACR/EULAR. La RMN della mano dominante è stata eseguita con una macchina 0.2T dedicata (Artoscan C, Esaote, Genova, Italia) utilizzando sequenze T1 turbo ponderate pre e post contrasto e STIR e valutata secondo punteggio OMERACT RAMRIS e tecnica dynamic contrast-enhanced per la sinovite del polso (DCE-MRI), calcolando il tasso di early enhancement (REE) e di relative enhancement (RE). I pazienti sono stati poi rivalutati a 3, 6, 12, 18, e 24 mesi.

Risultati. La durata mediana della remissione è stata di 5 mesi (1-62 mesi). 22/35 (71%) dei pazienti erano anche in remis-

sione secondo i criteri di Pinals et al., 19 (54,3%) secondo il DAS 28-ESR, 17 (48,6%) secondo SDAI, 16 (45,7%) secondo CDAI e 13 (37,1%) secondo definizione ACR/EULAR.

Il punteggio medio RAMRIS per la sinovite del polso era di 3,5±1,6; in 4 pazienti (12,9%) non vi era sinovite. Con DCE-RMN non sono stato osservato un peggioramento con REE in 8 pazienti (25,8%) e con RE in 5 pazienti (16,1%). L'edema osseo era presente in 33/35 pazienti (94,3%) con un RAMRIS mediano di 7 (intervallo 0-38). Nessuna differenza tra i pazienti in remissione o meno secondo i diversi criteri ed i valori RAMRIS, REE e RE. Osservata correlazione inversa tra punteggio della sinovite RAMRIS e DAS 28-PCR alla remissione con la durata della remissione stessa (p=0,02 e p=0,01, rispettivamente). Nell'analisi multivariata, una breve durata della remissione prevedeva riacutizzazioni di malattia (p=0,0007). A 6, 12 e 24 mesi, il numero di pazienti in remissione clinica era di 22 (81%), 18 (67%) e 11 (53%), senza correlazione con i valori della RMN basale.

Conclusioni. Nel nostro studio, RAMRIS e DCE-MRI non sono risultati associati alla remissione clinica, indipendentemente dai criteri utilizzati. Nello studio prospettico, solo la durata della remissione clinica risulta predittiva della sua persistenza.

Keywords: Artrite reumatoide, Remissione, Risonanza magnetica nucleare.

CORRELAZIONE TRA IL RAPPORTO PROTEINA C REATTIVA/ALBUMINA (CAR) E GLI INDICI DI ATTIVITÀ DI ARTRITE REUMATOIDE **P069**

F. Danzo¹, F. Guarino¹, M. Tardugno¹, K. Gjeloshi¹, R. Ferrara¹, F. Masini¹, E. Pinotti¹, E. Lubrano Di Scorpaniello¹, L.E. Adinolfi¹, C. Romano¹, G. Cuomo^{1,2}

¹U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli; ²Medicina di precisione, Università degli studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. Recenti studi hanno dimostrato la correlazione esistente tra il rapporto della proteina C reattiva/albumina (CAR, C-reactive protein-to-albumin ratio) e varie condizioni infiammatorie.

L'obiettivo del nostro studio è di indagare le correlazioni tra CAR e gli altri indici infiammatori e clinici, normalmente adoperati nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR).

Materiali e Metodi. Abbiamo compiuto un'analisi retrospettiva su 88 pazienti affetti da AR secondo i criteri internazionali. Di ciascun paziente erano disponibili esami di laboratorio (PCR, VES, CAR), esame clinico, indici clinimetrici (Disease Activity Score, DAS28; DAS28-VES, DAS-28 PCR; Simplified Disease Activity Index; SDAI) e questionario (Health Assessment Questionnaire; HAQ).

Risultati. Abbiamo riportato il valore di CAR (media \pm sd) $0,45 \pm 1,9$ e le correlazioni tra DAS28-CRP $3,45 \pm 1,51$ ($r=0,45$; IC $0,25-0,61$; $p<0,0001$); DAS28 ESR $3,95 \pm 1,56$ ($r=0,32$; IC $0,11-0,5$; $p=0,0029$); SDAI $14,7 \pm 13,3$ ($r=0,27$; IC $0,05-0,46$; $p=0,01$); HAQ ($r=0,01$; IC $0,22-0,25$; $p=0,8$).

Abbiamo riscontrato una correlazione estremamente significativa tra CAR e DAS28-PCR; significativa tra CAR e DAS28-VES e SDAI; non risultava significativa la correlazione tra CAR e HAQ.

Keywords: Artrite reumatoide, PCR/albumina ratio, Indice di attività di malattia.

P70 - P91

SESSIONE POSTER 4

ARTRITE REUMATOIDE (2)

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

CHARACTERIZATION OF SERIOUS INFECTIONS WITH UPADACITINIB IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

P070

K. Winthrop¹, L.H. Calabrese², F. Van Den Bosch³, K. Yamaoka⁴, C.F. Selmi⁵, Y. Song⁶, B. Hendrickson⁶, I. Lagunes Galindo⁶, I.B. McInnes⁷

¹Division of Infectious Diseases, Oregon Health & Science University, Portland, USA; ²Cleveland Clinic, Cleveland, USA;

³Department of Internal Medicine and Pediatrics, Ghent University, VIB Center for Inflammation Research, Ghent, Belgium;

⁴Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine, Kanagawa, Japan; ⁵Humanitas Research Hospital and Humanitas University, Milan; ⁶AbbVie Inc, North Chicago, USA, ⁷University of Glasgow, United Kingdom

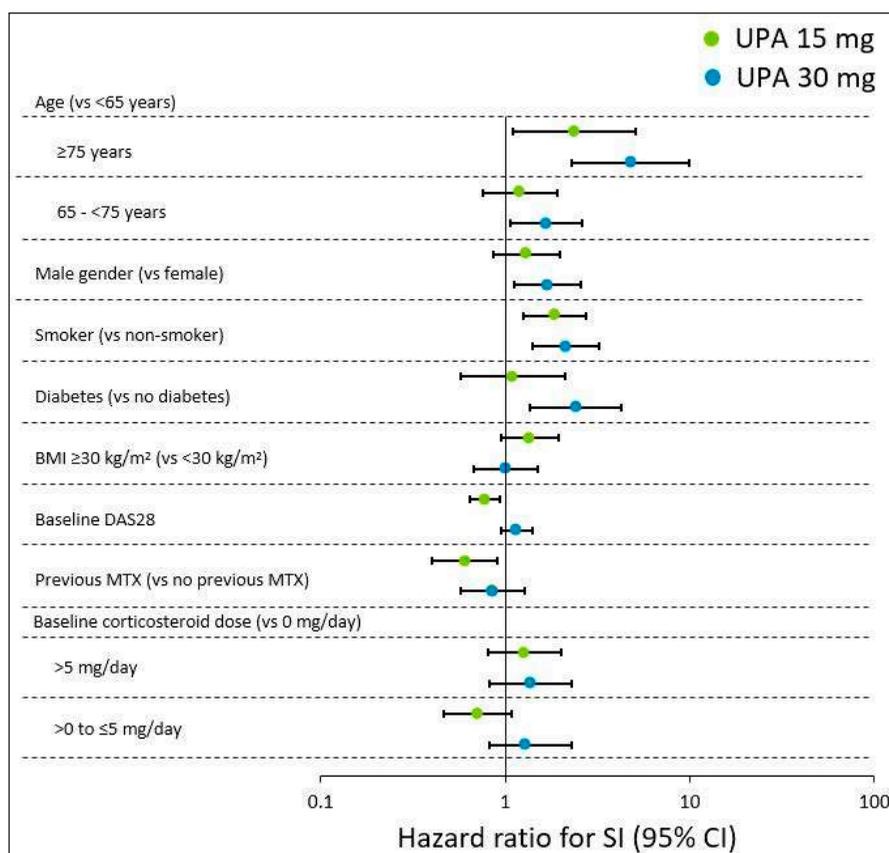
Background. Upadacitinib (UPA) is a selective and reversible Janus kinase (JAK) inhibitor with an approved dose of 15 mg once daily (QD) for the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Patients (pts) receiving JAK inhibitors have been reported to be at increased risk of developing serious infection events (SIE) and opportunistic infections (OI).

Objectives. To evaluate the incidence of SIEs and OIs in pts with RA receiving UPA and active comparators in the Phase 3 SELECT clinical trial program.

Methods. The exposure-adjusted event rate(EAER) per 100 patient-years (E/100 PY) of SIEs and OIs was determined in pts receiving UPA in five randomized Phase 3 trials (SELECT-EARLY, SELECT-MONOTHERAPY, SELECT-NEXT, SELECT-COMPARE, and SELECT-BEYOND), of which four evaluated both UPA 15 mg and 30 mg QD doses and one (SELECT-COMPARE) evaluated only UPA 15 mg QD. Incidences of SIEs and OIs were also determined in pts receiving adalimumab (ADA) + methotrexate (MTX) in

SELECT-COMPARE and MTX monotherapy in SELECT-EARLY. Data were analyzed descriptively, with no statistical comparisons between groups or doses. Risk factors for SIEs were determined using a univariate Cox regression model. The data cut-off was June 30,2019.

Results. Overall, 2629 pts who received UPA 15 mg, 1204 pts who received UPA 30 mg, 579 pts who received ADA+MTX, and 314 pts who received MTX monotherapy were included in this analysis. The EAERs (E/100 PYs [95% CI]) of SIEs were 3.2 (2.7-3.7) in the UPA 15 mg group, 5.7 (4.8-6.8) in the UPA 30 mg group, 3.9 (2.6-5.6) in pts receiving ADA+MTX, and 3.1 (1.7-5.2) in pts receiving MTX monotherapy. Pneumonia was the most common SIE, with EAERs (E/100 PYs [95% CI]) of 0.7 (0.5-1.0), 1.3 (0.9-1.9), 0.7 (0.2-1.5), and 0.7(0.1-1.9) in the UPA 15mg, UPA 30 mg, ADA+MTX, and MTX monotherapy groups, respectively. Rates of OIs (including oral candidiasis and disseminated herpes zoster [HZ]) (E/100 PYs [95% CI]) were 0.7(0.5-1.0), 1.3 (0.9-1.9), 0.4(0.1-1.1),



and 0 (0-0) in the UPA 15 mg, UPA 30 mg, ADA+MTX, and MTX monotherapy groups, respectively. Oral candidiasis was the most frequent OI with EAERs (E/100 PYs [95% CI]) of 0.4 (0.2-0.6) in the UPA 15 mg group, 0.6 (0.3-1.0) in the UPA 30 mg group, 0.4(0.1-1.1) in the ADA+MTX group, and 0 (0-0) in the MTX monotherapy group. Serious adverse events of HZ were only reported in the UPA groups (0.2 E/100 PYs [95% CI: 0.1-0.3] and 0.6 E/100 PYs [95% CI: 0.4-1.1] in the UPA 15 mg and 30 mg groups, respectively). Overall, there were 3 (4 coded events), 3, 1, and 0 pts who had active tuberculosis events in the UPA 15 mg, UPA 30 mg, ADA+MTX, and MTX monotherapy groups, respectively. Risk factors for

SIEs are shown in the Figure. For both UPA doses, age ≥ 75 years and smoking were noted to have hazard ratios >1 .

Conclusions. The incidence rate of SIEs and OIs was higher in the UPA 30 mg group than the UPA 15 mg group. SIEs observed with UPA 15 mg were similar to that seen with ADA although the rates of HZ were higher on UPA. Pts with RA who are ≥ 75 years old and/or smokers may be at higher risk than other pts with RA for SIEs while receiving UPA.

Keywords: *Rheumatoid arthritis, Serious infections, JAK inhibitor.*

STIMA DEI COSTI ASSISTENZIALI RELATIVI AI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE CHE POTREBBERO BENEFICIARE DEI TRATTAMENTI BIOLOGICI P071

L. Degli Esposti¹, V. Perrone¹, D. Sangiorgi¹, L. Sinigaglia²

¹Clicon Srl, Health Economics and Outcomes Research, Ravenna; ²Department of Rheumatology, Gaetano Pini Institute, Milano

Scopo del lavoro. Stimare i costi assistenziali nei pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) identificati come eleggibili alla terapia con farmaci biologici antireumatici modificanti la malattia (bDMARD) e nei pazienti con AR trattati con bDMARD, utilizzando dati di real-world.

Materiali e Metodi. Analisi osservazionale basata sui flussi amministrativi di un campione di Enti. I dati raccolti sono stati proiettati sull'intera popolazione italiana. Sono stati inclusi tutti i pazienti che nel periodo 01/01/2013-31/12/2017 abbiano avuto una diagnosi di AR individuata dalle schede di dimissione ospedaliera (ICD-9-CM=714) e/o dall'archivio esenzioni per patologia (codice=006). Sono stati definiti eleggibili alla terapia bDMARD i pazienti che presentavano almeno uno dei seguenti criteri:

- 1) terapia fallimentare con metotrexato per almeno 6 mesi e inizio di un secondo DMARD convenzionale (csDMARD);
- 2) trattamento con corticosteroidi per almeno 6 mesi ad una dose di almeno 7,5 mg/die;
- 3) controindicazione al metotrexato (in trattamento o con ricovero per danno renale/interstiziopatia polmonare/danno epatico).

L'analisi economica è stata condotta nella prospettiva del SSN. Sono stati stimati i costi medi annui relativi ai trattamenti indicati per AR e ai consumi riguardanti altri costi sanitari (trattamenti, ricoveri, visite specialistiche, prestazioni diagnostiche). È stato elaborato un modello lineare generalizzato (GLM) per valutare la correlazione tra l'utilizzo dei bDMARD e gli altri costi sanitari controllando fattori confondenti come età, sesso, utilizzo di biosimilari.

Risultati. Sono stati stimati a livello nazionale 318.328 pazienti con AR: 43.361 (età media 56,3, 22,7% uomini) ricevevano una terapia bDMARD, 274.967 non erano in trattamento con bDMARD. Tra questi, 26.487 (9,6%) rientravano in almeno uno dei criteri di eleggibilità alla terapia bDMARD. Riguardo i pazienti con un criterio, 1.896 (età media 64,1, 24,4% maschi) presentavano un precedente fallimento terapeutico con metotrexato seguito da un secondo csDMARD, 15.833 (età media 68,7, 31,1% uomini) erano in terapia con corticosteroidi (almeno 7,5 mg/die) e 7.788 (età media 72,4, 35,1% uomini) avevano una controindicazione al metotrexato; 970 pazienti presentavano due criteri di eleggibilità. La spesa media annua per i pazienti trattati con bDMARDs è stata stimata pari a € 7.217: € 6.919 relativi ai farmaci indicati per AR, € 298 agli altri costi sanitari. Nei pazienti eleggibili, il costo medio annuo è risultato essere pari a € 3.132: €177 per i farmaci indicati per AR e € 2.955 per gli altri costi sanitari. Nell'analisi GLM è stato osservato che ad ogni incremento unitario dell'età corrispondeva un aumento di altri costi sanitari pari a €19,3 (p-value<0.001) per paziente eleggibile.

Conclusioni. Dai risultati dell'analisi emerge il sotto-trattamento di una quota significativa di pazienti che, pur essendo eleggibile alla terapia bDMARD, non riceve tale trattamento. I dati mostrano come l'età tendenzialmente maggiore nella coorte dei pazienti eleggibili rispetto ai pazienti in terapia biologica comporti elevati costi sanitari non farmaco-correlati nei pazienti eleggibili alla terapia bDMARD.

Keywords: Farmaci biologici, Costi sanitari, Sotto-trattamento.

COMORBILITÀ IMMUNO-MEDIATE IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE COME PREDITTORI DI RIDOTTA RETENTION RATE DEGLI ANTI-TNF, MA NON DI ALTRI DMARDS BIOLOGICI

P072

A. Floris, D. Perra, I. Cangemi, M. Congia, E. Chessa, M.M. Angioni, M. Piga, A. Cauli

Unità Operativa Complessa di Reumatologia, Policlinico A.O.U. e Università di Cagliari, Monserrato

Scopo del lavoro. Una significativa associazione con diverse comorbilità immuno-mediate (CIM), organo e non-organo specifiche, è stata descritta in numerose coorti di pazienti affetti da artrite reumatoide (AR). L'obiettivo del presente stu-

dio è di valutare il potenziale impatto di preesistenti CIM sulla retention rate di diversi DMARDs biologici.

Metodi. Dalla coorte monocentrica dello studio PRAISE (Profiling of Rheumatoid Arthritis patients with inadequate

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche.

	aTNF (n=331)	ABT (n=70)	TCZ (n=78)
Femmine, n (%)	233 (70%)	55 (79%)	63 (81%)
Età, media (DS) anni	52.4 (12.8)	56.4 (13.4)	50.1 (12.8)
Comorbilità-IM, n (%)	91 (28%)	20 (29%)	30 (38%)
ACPA e/o RF pos, n (%)	240 (73%)	49 (70%)	56 (72%)
DAS28, media (DS)	5.0 (1.2)	5.1 (1.0)	5.3 (1.2)
csDMARDs, n (%)	264 (80%)	45 (64%)	45 (58%)
Glucocorticoidi, n (%)	193 (60.3%)	54 (77%)	50 (64%)

aTNF, anti-TNFalfa. ABT, abatacept. TCZ, tocilizumab. Comorbilità-A, comorbilità immuno-mediate. ACPA, anti-citrullinated peptide antibodies. RF, fattore reumatoide. csDMARDs, conventional synthetic DMARDs. bDMARD, biologic DMARD.

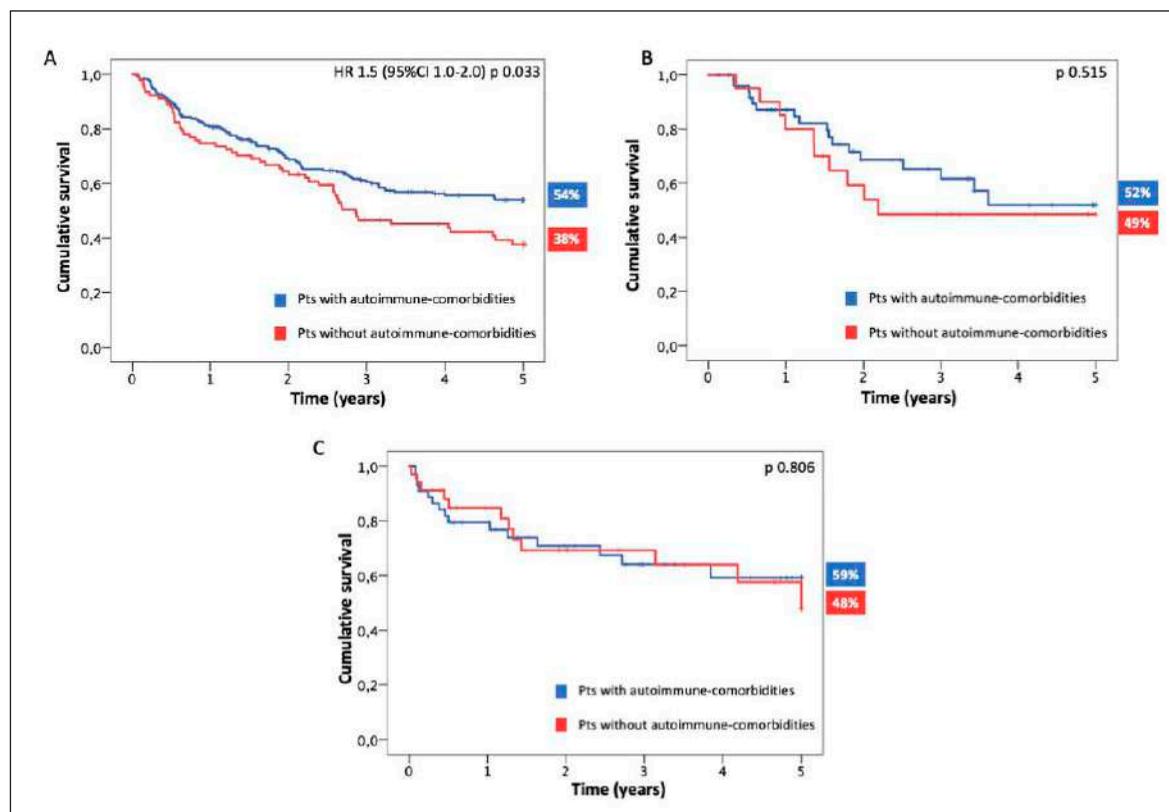


Figura 1 - Retention rate della terapia con (A) anti-TNF, (B) abatacept, (C) tocilizumab, in pazienti con e senza comorbilità immuno-mediate.

response to conventional and biological DMARDs)* sono stati reclutati i soggetti che avevano praticato almeno una volta terapia con anti-TNFalfa (aTNF) e/o abatacept (ABT) e/o tocilizumab (TCZ). Per ogni paziente, oltre alle caratteristiche demografiche e cliniche, è stata registrata l'eventuale presenza di una preesistente diagnosi di CIM (es. tiroidite di Hashimoto, Diabete Mellito I, Celiachia). È stato quindi confrontato l'impatto delle CIM sulla retention rate a 5 anni dei diversi bDMARDs tramite analisi Kaplan Mayer e Cox proportional-hazards regression, con correzione per età, sesso, DAS28 al basale, positività per ACPA e/o fattore reumatoide, associazione con csDMARD e/o glucocorticoidi e linea di trattamento biologico.

Risultati. Sono stati retrospettivamente analizzati i dati di 358 pazienti trattati con aTNF, 73 con ABT e 78 con TCZ. Una preesistente diagnosi di CIM è stata registrata, rispettivamente, nel 28%, 29% e 38% dei pazienti. In tutti i gruppi di trattamento, la tiroide di Hashimoto rappresentava la CIM più frequente (>70% dei casi). Dettagli sulle caratteristiche demografiche e cliniche della coorte di studio sono riportati in tabella I. La retention rate a 5 anni del trattamento con aTNF è stata del 38% e 55%, nei pazienti, rispettivamente, con e senza CIM (Fig. 1A). La retention rate a 5 anni del trattamento con ABT è stata del 49% nei pazienti con CIM e del 51% in

quelli senza CIM (Fig. 1B). La retention rate a 5 anni del trattamento con TCZ è stata del 62% e 59%, nei pazienti, rispettivamente, con e senza CIM (Fig. 1C). Alla Cox proportional-hazards regression analysis è stata evidenziata, per il gruppo di trattamento con aTNF, una retention rate significativamente inferiore nei pazienti con diagnosi di CIM (HR 1.5, 95%CI 1.0-2.0, $p=0.033$). Non è invece stato invece identificato un significativo effetto delle CIM sulla sopravvivenza del trattamento con ABT ($p=0.515$) e TCZ ($p=0.806$), sebbene questi rappresentassero nella maggior parte dei casi una seconda linea terapeutica dopo il fallimento degli aTNF.

Conclusioni. Il presente studio ha evidenziato una potenziale influenza negativa della presenza di CIM sulla retention rate degli aTNF, ma non di altri DMARDs biologici quali ABT e TCZ. Tale dato, seppur necessiti di conferma su una più estesa ed omogeneamente stratificata coorte di studio, fornirebbe un nuovo significativo elemento per la personalizzazione del trattamento nei pazienti affetti da AR.

*This study was supported by an unconditioned Research grant from Pfizer Inc.

Keywords: Artrite reumatoide, Retention rate, Medicina personalizzata.

FRAILTY AS PREDICTOR FACTOR IN REACHING COMPREHENSIVE DISEASE CONTROL (CDC) IN RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS TREATED WITH BIOLOGIC DISEASE-MODIFYING ANTI-RHEUMATIC DRUGS (BDMARDS)

P073

F. Salaffi¹, M. Di Carlo¹, S. Farah¹, L. Ceccarelli¹, M. Carotti²

¹Clinica Reumatologica, Dipartimento Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona;

²Dipartimento Radiologia, Università Politecnica delle Marche, Ospedali Riuniti, Ancona

Scopo del lavoro. Simultaneous achievement of clinical, functional and structural efficacy, referred to as provides meaningful benefits to rheumatoid arthritis (RA) patients. We tried to identify predictors of achievement of comprehensive disease control (CDC), following the RA treatment with biologic Disease-Modifying Anti-Rheumatic Drugs (bDMARDs).

Materiali e Metodi. RA patients ≥ 18 years of age, in moderate/high disease activity (SDAI >20) with available Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty (CRAF), HAQ-DI and data on new radiographic progression at index visit and at 12 months were included, regardless of disease modifying anti-rheumatic drug (DMARD) therapy status. Patients were classified as achieving CDC vs. not achieving CDC, based on a constructed model including disease activity index (SDAI), health assessment questionnaire (HAQ-DI) and presence of any new radiographic progression. Patients were assessed according to the Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty (CRAF) index and classified as non-frail, mild frail, moderate frail, or severe frail. The frailty comparison was tested using Mann-Whitney U test or Kruskal-Wallis test for continuous variables, and chi-square test or Fisher's exact test for comparison with categorical variables. Multivariable backward stepwise logistic regression was performed to identify factors associated with prediction of CDC achievers. Associations of individual frailty components with CDC achievement were also examined.

Risultati. There were 214 patients (162 women and 52 men) with moderate-to-severe active longstanding RA, fulfilling the 2010 ACR/EULAR classification criteria, of which 14.5% were CDC achievers (n=31) and 85.5% non-achievers (n=183). The mean value (SD) of age was 60.2 (12.7) years and disease duration was 7.4 (2.6) years. 77.5% were rheumatoid factor positive and 72.4% were ACPA positive. Among the 214 RA patients, 84 (39.3%) were defined as non-frailty (0 to 0.12), 57 (26.6%) were defined having mild frailty 14 (6.5%) were defined having moderate frailty (>0.24 to ≤ 0.36), and the remaining 59 (27.6%) were defined having severe frailty (>0.36). CDC achievers had significantly ($p<0.001$) lower changes or worsening, in physical function and disease activity. Logistic regression analysis identified CRAF score at entry as independent variable for CDC induction at 12 months (Wald coefficient =8.27; $p=0.0040$) (Table I). Depression was an important contributor to this effect ($p=0.0024$).

Conclusioni. In this real-world analyses, patients who achieved CDC had significant improvement in clinical and functional outcomes at 12-months. A higher CRAF score at baseline consistently reduced the likelihood of achieving CDC. Implementation of the frailty assessment into the routine rheumatological practice could represent a major advance in RA care.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Frailty, Comprehensive disease control.

Table I - Variables associated with CDC achievement.

Independent variables	Coefficient	Std. Error	Wald	P
• Age, yrs	0,0089407	0,023538	0,1443	0,7041
• Gender	0.76033	0.52338	2.1105	0.1463
• Educational level, yrs.	0.094962	0.057191	2.7570	0.0968
• Disease duration, yrs.	-0.099767	0.086223	1.3388	0.2472
• RF titre	0.00045883	0.00086432	0.2818	0.5955
• ACPA titre	0.00027099	0.00059739	0.2058	0.6501
• CRAF score (0-10)	-7,49853	2,60694	8,2735	0.0040
• SENS score (0-86)	0.0007286	0.0005748	0.8667	0.2449
Constant	-1.71012	1.68337	1.0320	0.3097

Abbreviations: mRDCI= modified Rheumatic Disease Comorbidity Index; CRAF= Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty; RF= Rheumatoid factor; ACPA= anti- citrullinated protein autoantibody; SENS = Simple Erosion Narrowing Score

PREDICTIVE ROLE OF THE OF THE 5-ITEM VERSION OF THE COMPLIANCE QUESTIONNAIRE FOR RHEUMATOLOGY (CQR5) AT DETECTING LOW ADHERENCE TO BIOLOGICAL MEDICATION IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS P074

F. Salaffi¹, M. Di Carlo¹, M. Carotti², S. Farah¹, V. Giorgi³, P. Sarzi-Puttini³

¹Clinica Reumatologica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Molecolari, Università Politecnica delle Marche, Ancona, Ancona;

²Dipartimento di Scienze Radiologiche, Ospedali Riuniti, Ancona; ³Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Scopo del lavoro. Adherence to therapy in patients with rheumatic diseases is important for successful outcomes, highly variable, often suboptimal and difficult to predict. The main objective of this prospective longitudinal study was to assess the predictive value of the 5-item version of the Compliance Questionnaire for Rheumatology (CQR5) at detecting low adherence to biological medication in patients with rheumatoid arthritis (RA), using Medication Possession Ratio (MPR) calculation. A secondary objective was to identify factors associated with poor adherence.

Materiali e Metodi. From an ongoing adherence cohort study with a one-year follow-up, we selected the RA patients starting biologic treatment, who had finished their participation in the study. At baseline, all patients completed the CQR5 in relation to the biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs) they were prescribed. Performance of the CQR5 was compared against the MPR. For this purpose, the results of the CQR5 were dichotomised to "high" or "low" adherence. This dichotomous code was then used as the variable in a predictive function analysis of the CQR5, to determine the accuracy of classification in comparison to the MPR, calculated at the end of the study period for each patient. Satisfactory compliance was defined as taking compliance or correct dosing >80%. As the clinical importance of the scale is to detect less than ideal adherence, the sensitivity, specificity, and likelihood ratio for detecting low adherers was examined.

Risultati. There were 210 patients (147 women and 63 men)

with RA, fulfilling the 2010 ACR/EULAR criteria, of which 14.5% were adherence achievers (n=52) and 85.5% non-achievers (n=183). The mean (SD) age was 58.6 (12.8) years, with a mean (SD) disease duration of 7.4 (2.5) years. One hundred fifty-two patients (72.4%) were adequate compliers at the end of the 12-month follow-up, and 58 (27.6) were poor compliers. Discriminant analyses showed that sensitivity and specificity of CQR5 to detect low taking compliance were 89.9% (95% CI 84.07% to 94.10%) and 80.8% (95% CI 67.46% to 90.37%, respectively, with a prevalence of poor compliance of 27.6% at the end of the study. The accuracy was 83.04% (95% CI 77.27% to 87.85%), and the likelihood ratio for a positive test result (e.g., to detect taking compliance <=80%) was 4.67 (95% CI 2.58 to 8.18%). Logistic regression analyses showed that the weighted CQR5 and Comprehensive Rheumatologic Assessment of Frailty (CRAF) score significantly and adequately predicts taking adherence (both at P<0.0001) (Table I).

Conclusioni. Higher weighted CQR5 and frailty syndrome at baseline, exerts a significant effect on treatment adherence of RA patients, at the end of the study period. These results suggest that CQR5 and CRAF questionnaires could be used as a screening instrument to identify factors associated with poor adherence.

Keywords: Adherence, CQR5, CRAF, bDMARDs.

Table I - Summary of the results of logistic regression analyses, with regression coefficients for the predictor variables, Wald Chi-Squared Test and significance.

Variable	Coefficient	Std. Error	Wald	P
Age, yrs	0.045095	0.023261	3.7584	0.0525
Gender	0.73056	0.50015	2.1336	0.1441
Disease duration, yrs	0.064169	0.10071	0.4060	0.5240
mRDCI score (0-11)	0.041495	0.12595	0.1085	0.7418
RF positivity	0.56997	0.45222	1.5886	0.2075
Educational level, yrs	0.057489	0.059980	0.9187	0.3378
ESR mm/h	0.0043967	0.012133	0.1313	0.7171
BMI, Kg/m ²	0.071672	0.089372	0.6431	0.4226
HAQ-DI (0-3)	-0.20523	0.37959	0.2923	0.5887
CDAI (0-76)	-0.0071965	0.031135	0.05342	0.8172
CQR5 baseline score	0.11110	0.019329	33.0387	<0.0001
CRAF score (0-10)	-5.54718	1.28007	18.7792	<0.0001
SHS (0-448)	0.017176	0.016725	1.0546	0.3044
Constant	-1.62907	1.30169	1.5663	0.2107

EFFETTI OSTEO-PROTETTORI DEL RITUXIMAB E ANALISI DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA IN UNA COORTE DI PAZIENTI POST-MENOPAUSALI AFFETTE DA ARTRITE REUMATOIDE

P075

S.G. Al Khayyat, P. Falsetti, E. Conticini, R. D'Alessandro, S. Gentileschi, M. Bardelli, S. Pierguidi, A. Nicosia, C. Baldi, F. Bellisai, S. Barbagli, L. Cantarini, B. Frediani

U.O.C. Reumatologia, Siena

Scopo del lavoro. In condizioni fisiologiche il rapporto tra attivatore del recettore del ligando del fattore nucleare k-B e Osteoprotegerina (RANKL/OPG), il cui equilibrio è sotto il controllo dei linfociti B, è a favore dell'OPG. In stati pro-infiammatori, come nell'Artrite Reumatoide, la produzione di RANKL da parte dei linfociti B attivati aumenta a discapito di quella dell'OPG, favorendo il riassorbimento di tessuto osseo e conseguentemente l'osteoporosi. Scopo di questo studio è di evidenziare eventuali differenze nella mineralizzazione ossea vertebrale e femorale in donne post-menopausali affette da Artrite Reumatoide (AR) e valutare eventuali modificazioni della composizione corporea prima e dopo 18 mesi di terapia con Rituximab (RTX).

Materiali e Metodi. Abbiamo confrontato la densità minerale ossea (BMD: g/cm²) e la composizione corporea misurate con la Dual Energy X ray absorptiometry (DXA, Lunar prodigy version 1.72[®]) delle pazienti AR al basale e dopo 18 mesi di terapia con RTX 500 mg o 1 gr somministrato con 100 mg di metilprednisolone (MPPT) e 1 gr di paracetamolo come da scheda tecnica, ogni 6 mesi, per un totale di 8 infusioni ed una dose cumulativa di 800 mg di MPPT. Oltre al cortisone presente nelle premedicazioni, le pazienti non erano sotto l'effetto di corticosteroidi, non risultavano affette da osteoporosi, né da altre condizioni osteopenizzanti.

Risultati. Dopo 18 mesi di terapia abbiamo osservato un aumento statisticamente significativo della BMD a livello vertebrale (1,031±0,11 g/cm² vs 1,110±0,10 g/cm²; p<0,05) ed una conservazione della mineralizzazione a livello femorale (0,848±0,15 g/cm² vs. 0,853±0,14 g/cm² ns). Inoltre, è stata individuata una significativa redistribuzione percentuale del grasso a livello dei fianchi (40,28%±10,08 vs. 43,02%±10,65; p<0,05) ed un aumento sia delle masse muscolari, espresse come skeletal muscle index (SMI: kg/m²) (6,03±0,99 kg/m² vs 6,42±1,85 kg/m² ns), che del grasso corporeo totale (25±10,45 vs 26,58±9,43 kg ns).

Conclusioni. Nonostante gli effetti osteo-sarcopenizzanti del

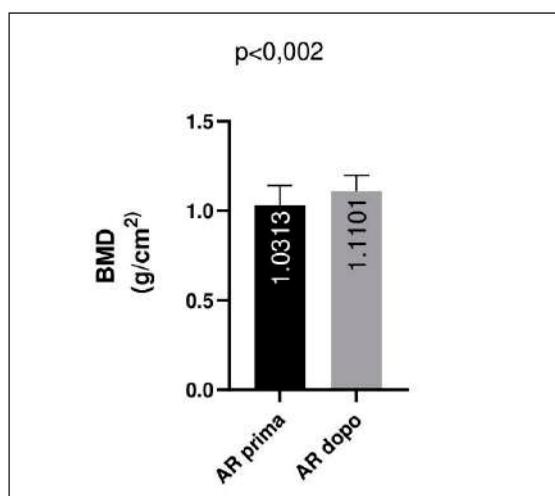


Figura 1 - Modificazioni della BMD vertebrale nei pazienti affetti da AR prima e dopo 18 mesi di terapia con RTX.

cortisone, la terapia con RTX era associata ad un aumento della BMD a livello vertebrale, ad una stabilità di quella femorale, ad una redistribuzione del grasso corporeo e, seppur in modo non statisticamente significativo, ad un aumento dello SMI e del grasso corporeo totale. Questi risultati suggeriscono che il blocco dei linfociti B attivati possa tradursi in un effetto osteo-protettivo del RTX. Ulteriori studi saranno necessari per verificare se la redistribuzione del grasso a livello ginoide possa risultare in una modificazione degli eventi cardiovascolari in questo tipo di pazienti.

Keywords: Artrite reumatoide, DXA, Rituximab.

EFFECTIVENESS DEI TRATTAMENTI CON FARMACI BIOLOGICI PER L'ARTRITE PSORIASICA IN ITALIA: RISULTATI PRELIMINARI DELLO STUDIO OSSERVAZIONALE CHRONOS

P076

D. Colombo¹, S. Rizzoli², B. Roncari², M. Fiocchi¹, M. Frassi³, M.G. Pagano⁴, M. Priora⁵, C. Lomater⁶, P. Del Medico⁷, F. Iannone⁸, R. Foti⁹, M. Limonta¹⁰, A. Marchesoni¹¹, B. Raffaeiner¹², O. Viapiana¹³, W. Grassi¹⁴, R.D. Grembiale¹⁵, G. Guggino¹⁶, P. Faggioli¹⁷, E. Tirri¹⁸, R. Perricone¹⁹, P. Sarzi Puttini²⁰, S. De Vita²⁰, F. Conti²¹, E. Zagni¹

¹Novartis Farma SpA, Origgio; ²MediNeos Observational Research, Modena; ³ASST Spedali Civili, Brescia; ⁴Grande Ospedale Metropolitano Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria; ⁵A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁶A.O. Mauriziano, Torino; ⁷Ospedale Civile, Civitanova Marche; ⁸A.O.U. Policlinico Consorziale, Bari; ⁹A.O.U. Policlinico - Vittorio Emanuele, Catania; ¹⁰ASST Papa Giovanni XXIII, Bergamo; ¹¹Istituto Ortopedico G. Pini, Milano; ¹²Ospedale Centrale di Bolzano; ¹³A.O.U.I. Verona Borgo Roma, Verona; ¹⁴Policlinico A. Murri, Jesi; ¹⁵A.O.U. Mater Domini, Catanzaro; ¹⁶A.O.U. Policlinico Giaccone, Palermo; ¹⁷Ospedale Civile di Legnano; ¹⁸Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli; ¹⁹Policlinico Tor Vergata, Roma; ²⁰ASST FBF Sacco, Milano

Scopo del lavoro. L'artrite psoriasica (AP) è una spondilartropatia sieronegativa caratterizzata dalla presenza di manifestazioni articolari a carattere infiammatorio. Sono disponibili vari trattamenti farmacologici: dagli antiinfiammatori e cortisonici per l'artrite lieve, ai farmaci immunomodulanti fino alle terapie biologiche. Le evidenze disponibili in merito all'efficacia dei trattamenti biologici per AP nella reale pratica clinica sono limitate; gli studi osservazionali possono fornire utili informazioni in questo senso. Sono qui presentati i risultati di un'analisi ad interim dello studio Effectiveness of biologic treatments for psoriatic arthritis in Italy: an observational longitudinal study of real-life clinical practice (CHRONOS) sull'efficacia a 6 mesi di una coorte di pazienti in terapia biologica secondo pratica clinica. I risultati finali dello studio saranno disponibili a luglio 2020.

Materiali e Metodi. CHRONOS è uno studio osservazionale, di coorte, longitudinale retrospettivo e prospettico condotto in 20 centri di reumatologia italiani. Sono stati arruolati 410 pazienti adulti con diagnosi di AP che avessero iniziato un biologico nell'arco di tempo compreso tra 2 anni e 6 mesi prima dell'arruolamento. Tutti i pazienti avevano la DAS28 disponibile all'inizio della terapia. Lo studio prevede una fase retrospettiva con raccolta dati fino a 24 mesi prima dell'arruolamento e una osservazione prospettica di 6 mesi dopo la visita di arruolamento. L'obiettivo primario è valutare la proporzione di pazienti rispondenti al trattamento biologico a 6 mesi e a 1 anno dall'inizio della terapia, tramite il criterio DAS28-EULAR. La risposta alla terapia è stata valutata anche

con i criteri ACR20, 50, 70. È stato inoltre valutato l'Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI).

Risultati. Alla data di estrazione del data base (ottobre 2019), sono risultati validi per le analisi 262 pazienti (56.1% donne), con età media (SD) 52.3 (11.8) anni e durata media (SD) di malattia all'arruolamento 8.2 (7.5) anni. All'inizio della terapia biologica 127 (48.5%) pazienti erano naïve ai biologici; durante il periodo di osservazione 223 (85.1%) e 32 (12.2%) pazienti hanno assunto un solo o due biologici, rispettivamente. I biologici più frequentemente (>=10%) somministrati sono stati: secukinumab (n=65, 37.4%), adalimumab/biosimilari (n=30, 17.2%), etanercept/biosimilari (n=28, 16.1%) e certolizumab (n=21, 12.1%). La risposta complessiva a 6 mesi (criterio DAS28-EULAR), disponibile per 174 pazienti, è risultata buona, moderata e assente in 84 (48.3%), 35 (20.1%) e 55 (31.6%) pazienti, rispettivamente. I pazienti rispondenti a 6 mesi secondo i criteri ACR20, ACR50, ACR70 sono stati 58 (45.3%), 40 (31.3%) e 24 (18.8%) rispettivamente. La media (SD) del HAQ-DI all'inizio della terapia e dopo 6 mesi era 1.01 (0.64) e 0.76 (0.63), rispettivamente.

Conclusioni. I risultati preliminari dello studio CHRONOS mostrano una buona risposta alla terapia biologica a 6 mesi nel 48.3% (criterio DAS28-EULAR) e nel 45.3% (ACR70) dei pazienti. Lo studio fornirà ulteriori dati di real-world effectiveness dei biologici nei pazienti con AP.

Keywords: Trattamenti biologici, Criteri DAS28 Eular, Risposta a 6 mesi.

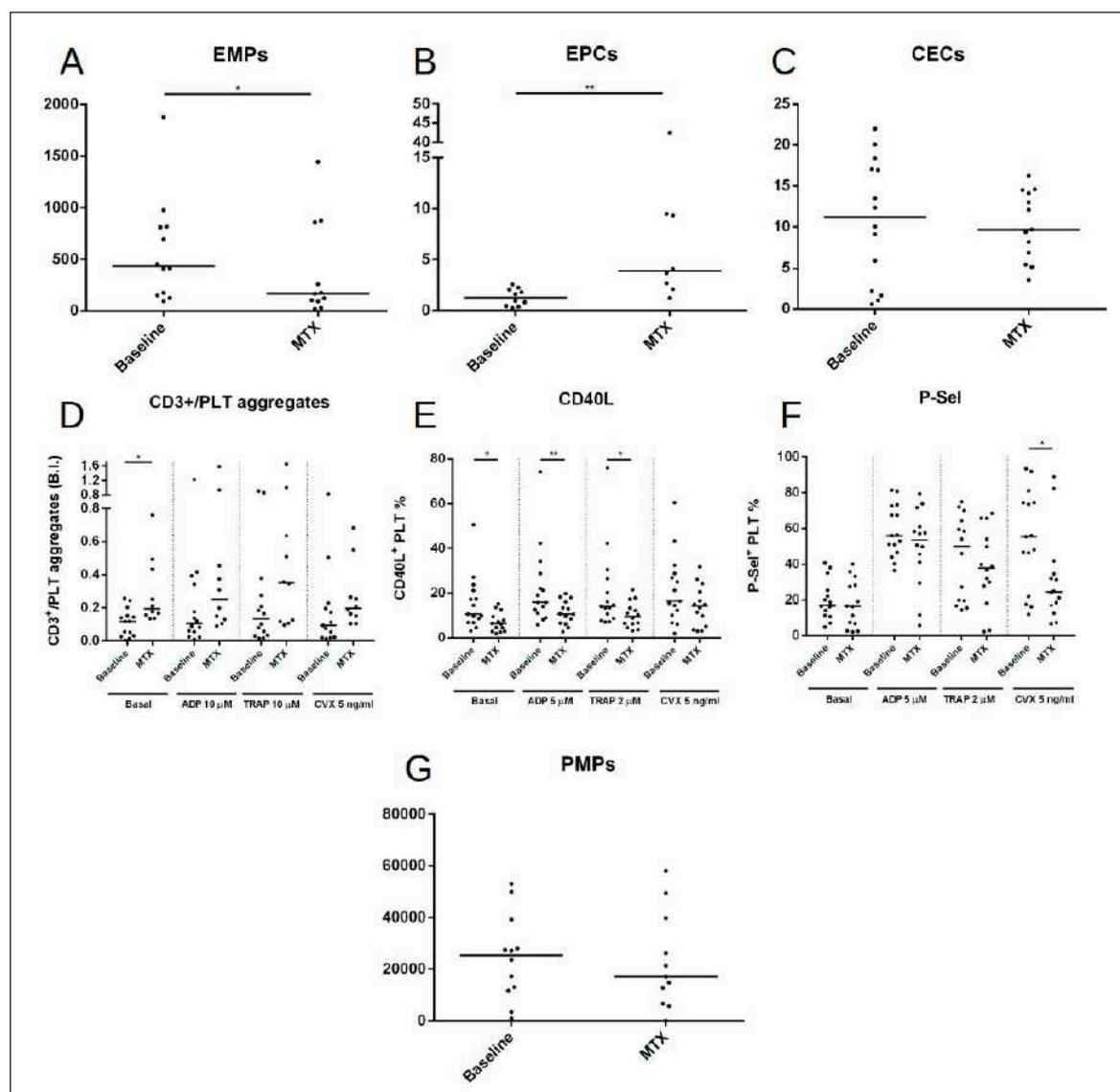
METHOTREXATE IMPROVES ENDOTHELIAL DAMAGE AND RESTORES POSITIVE IMMUNOMODULATING ACTIVITY OF PLATELETS IN RHEUMATOID ARTHRITIS P077

G. Cafaro¹, A.F. Bonifacio¹, A. Alunno¹, O. Bistoni¹, S. Cipriani¹, F. Topini¹, E. Petito², E. Falcinelli², E. Piselli², C. Perricone¹, E. Bartoloni Bocci¹, P. Gresele², R. Gerli¹

¹Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; ²Division of Internal and Cardiovascular Medicine, Department of Medicine, University of Perugia

Objectives. Increased endothelium activity and reduced repair ability are well known phenomena that characterise rheumatoid arthritis (RA) and that may have implication in cardiovascular risk (CVR) of the disease. Platelets, that play a fundamental role in endothelium homeostasis, can bind lymphocytes by forming aggregates in order to control and modulate the activation of T cells. Interestingly, platelets are more activated in RA patients compared to controls. It is con-

ceivable that interaction between endothelium, platelets and T cells may contribute to the pathogenesis of rheumatoid synovitis and CVR. Since methotrexate represents the first line treatment for RA, the aim of the study was to evaluate possible changes of endothelial damage profile, repair mechanisms, platelets' activation and ability to form platelet-T cell aggregates, occurring in patients with RA at disease onset after 3 months of treatment with methotrexate.



Materials and Methods. 15 patients with new-onset RA, classified according to ACR/EULAR 2016 criteria, were evaluated at baseline and after 3 months of treatment with methotrexate. The number of endothelial progenitor cells (EPC), endothelial microparticles (EMP), circulating endothelial cells (CEC) was measured in peripheral blood by flow cytometry at both time-points, along with the prevalence of platelet-T cell aggregates and the expression of platelet activation markers (P-Selectin, CD40L, platelet microparticles - PMP). Data were analysed by Wilcoxon signed rank test and considered significant for $p < 0.05$.

Results. Following treatment with methotrexate, a significant improvement of disease activity (DAS28-ESR 4.57 to 2.70, $p = 0.001$) was observed, along with a reduction of circulating EMPs (414/ μl vs 121/ μl ; $p = 0.012$) (Fig. 1A) and an increase of EPCs (0.88/ μl vs 3.88/ μl ; $p = 0.008$) (Fig. 1B), while no changes were evident in the number of CECs (Fig. 1C).

A significant increase in the prevalence of platelet-T cell aggregates (Binding-Index 0.0863 vs 0.1939; $p = 0.014$) (Fig. 1D) was found. Additionally, a reduced expression of the platelet

activation marker CD40L (Fig. 1E), both ex vivo and following in vitro stimulation with ADP (17.6% vs 5.4%; $p = 0.004$) and TRAP (14.4% vs 9.6%; $p = 0.017$) and a reduced expression of P-Selectin (Fig. 1F) after stimulation with CVX (55.7% vs 24.6%; $p = 0.042$) were evident. No difference was found in the number of circulating PMPs (Fig. 1G).

Conclusions. Treatment with methotrexate of naïve patients with RA causes a significant improvement of endothelial activation and repair markers. These effects may explain, at least in part, the improvement of CVR profile of treated RA patients, compared to untreated subjects. The increased prevalence of platelet-T cell aggregates, along with a reduced platelet activation may be the consequence of a restored ability of platelets to negatively modulate the activation of T cells by direct contact, thus contributing to the control of autoreactivity of T cells. Additionally, the reduction of platelet activation may also be partially responsible for the reduction of CVR.

Keywords: *Methotrexate, Endothelium, Platelets.*

RETENTION RATE OF A SECOND BIOLOGIC DMARD AFTER FAILURE OF A FIRST COURSE WITH ABATACEPT, TOCILIZUMAB, RITUXIMAB

P078

E. Galli¹, M. Sebastiani¹, V. Venerito², S. Bugatti³, C. Bazzani⁴, E.G. Favalli⁵, L. Petricca⁶, R. Foti⁷, P.C. Sarzi-Puttini⁸, O.M. Epis⁹, A. Bortoluzzi¹⁰, A. Carletto¹¹, C. Lomater¹², F.P. Cantatore¹³, E. Fusaro¹⁴, F. Atzeni¹⁵, F. Conti¹⁶, A. Cauli¹⁷, R. Ramonda¹⁸, A. Manfredi¹, F. Iannone², C. Montecucco³, R. Gorla⁴, F. Salaffi¹⁹, R. Caporali⁵, E. Gremese⁶, G. Ferraccioli⁶, G. Lapadula²

¹Università Modena e Reggio Emilia, Modena; ²Università di Bari; ³IRCCS Policlinico Fondazione San Matteo, Pavia;

⁴Spedali Civili di Brescia; ⁵Istituto Gaetano Pini, Milano; ⁶Università Cattolica di Roma; ⁷A.O.U. Policlinico Vittorio Emanuele, Catania; ⁸ASST Fatebenefratelli - L. Sacco, Milano; ⁹ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano; ¹⁰Università di Ferrara;

¹¹Università di Verona; ¹²Ospedale Mauriziano di Torino; ¹³Università di Foggia; ¹⁴Ospedale Città della Salute e della Scienza, Torino;

¹⁵Università di Messina; ¹⁶Università La Sapienza di Roma; ¹⁷Università di Cagliari; ¹⁸Università di Padova;

¹⁹Università Politecnica delle Marche, Jesi

Background. Although TNFi represent the main first-line biologic therapy, in the last years an increasing number of patients with rheumatoid arthritis (RA) received a different MOA, namely tocilizumab (TCZ), abatacept (ABA), rituximab (RTX), as first-line bDMARD instead of TNFi. So far, no data are available regarding the effectiveness of a second-line bDMARD after the failure of a first course therapy with RTX, TCZ, ABA.

Aim of the Study. To evaluate the retention rate of a second-line biologic treatment with TNFi or other MOAs after failure of RTX, TCZ or ABA in RA patients from the Italian GISEA registry.

Patients and Methods. Two hundred and seventy-eight RA patients who began a second bDMARD after the failure of a first course with ABA (127; 45.7%), TCZ (101; 36.3%) or RTX (50; 18%) were enrolled. For all patients, demographic, clinical and serological data, intake of glucocorticoids and csDMARDs, extra-articular manifestations and comorbidities were recorded. Enrolled patients were 224 females and 54 males, with a median age at diagnosis of 47 years, rheumatoid factor 66.7% and anti-citrullinated peptides antibodies 69%. Comorbidities were observed in 55.4% of patients. A combination therapy with a csDMARD were recorded in 64.7% of patients, mainly MTX, while 63.3% of subjects took low doses of steroids.

The second bDMARD was a TNFi in 129 patients (46.4%) and a different MOA in 149 (53.6%). A combination therapy with MTX or other csDMARDs were recorded in 70.2% and

67.2% of cases treated with TNFi or other MOAs, respectively.

Results. During a median follow-up of 22 months, 129 patients discontinued the treatment; in particular, the median follow-up was 21.5 and 22 months for patients treated with TNFi or other MOAs, respectively.

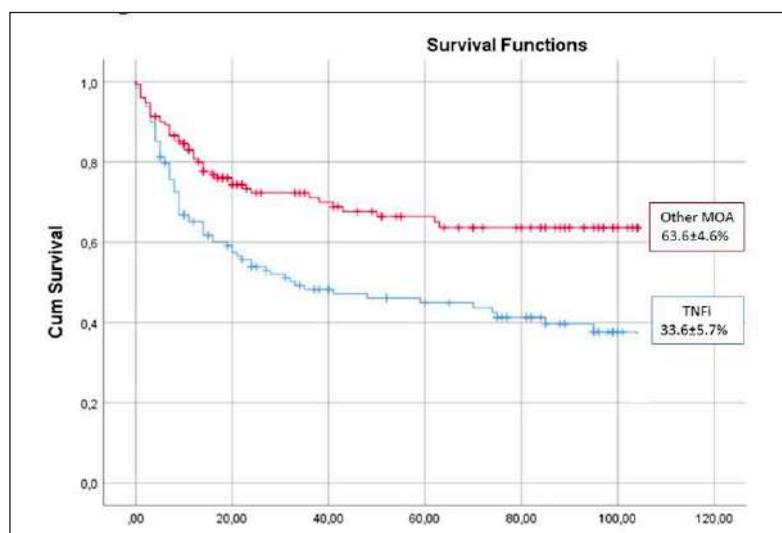
Patients treated with a second-line therapy with TNFi discontinued the treatment more frequently than patients treated with other MOAs (58.9% vs 30.2%, $p < 0.001$) with an estimated mean time of survival on therapy of 70.3 months for TNFi and 87.6 months for other MOAs ($p < 0.001$).

After 104 weeks, retention rate was $33.6 \pm 5.7\%$ and $63.6 \pm 4.6\%$ for TNFi e other MOAs, respectively ($p < 0.001$) (Figure 1).

In a model including mechanism of action (TNFi or other MOA) and/or DAS28 and/or SJ28 and/or TJJ28, the mechanism of action was the only predictor for the maintenance of therapy (Hazard Ratio 2.2 for drug discontinuation at 104 weeks).

Conclusions. Our study is the first specifically designed to explore the effectiveness of bDMARDs after the failure of RTX, TCZ, ABA. If confirmed in controlled study, our study suggests the use of TNFi only in first-line therapy to optimize their effectiveness and to reduce the therapies' costs. Conversely, all bDMARDs are less effective in second-line, and the indiscriminate, safe-cost use of TNFi could reduce our ability in managing the disease.

Keywords: Artrite reumatoide, Retention rate, Seconda linea biologica.



EFFECT OF TOFACITINIB IN TREG /TH17 BALANCE IN RHEUMATOID ARTHRITIS P079

V.A. Pacucci, C. Barbati, F. Spinelli, F. Ceccarelli, S. Mancuso, C. Garufi, C. Alessandri, F. Conti
Sapienza Università di Roma

Aim of the Study. Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic chronic autoimmune disease that can cause progressive articular destruction (1). The imbalance between Tregs and Th17-cells - an effector T-cell subset acting as Treg antagonists - is closely linked to autoimmunity (2). A shift in the Th17/Treg balance towards the pro-inflammatory Th17 side has been reported in many autoimmune disorders including RA (4, 5). Tofacitinib is the first janus kinases (JAK) inhibitor (JAKi) approved for the treatment of RA and it binds to and competitively inhibits the kinase domain of JAK3, JAK1 and, to a lesser degree, JAK2. Data on JAKi and Th17 cells/regulatory T cells (Tregs) are only available for ruxolitinib, a JAKi registered for myeloproliferative diseases (6). Our project aimed at investigate the possible effect of Tofacitinib on the Treg/Th17 balance in RA patients.

Methods. We isolated Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMCs) from patients affected by RA at baseline (T0) and after one month of Tofacitinib therapy (T1). By flow cytometry we characterized Treg and Th17 at T0 and T1. Clinical and laboratory data of the patients were collected in a standardized, computerized and electronically filled form. We assessed the disease activity by using DAS-28 (CRP). Data were expressed as mean (SD) or median (interquartile range, IQR) according to the variables' distribution. Mann-Whitney and Spearman test were used. The values of $P < 0.05$ were considered statistically significant.

Results. We isolated PBMCs from 9 patients with RA (F:M=7:2, mean age \pm SD 60 ± 17.4 years; mean disease duration \pm SD 20 ± 6.6 years, DAS-28 median at T0 4.14 IQR 1.6; at T1 3.08 IQR 1.3). The median percentage of Treg and Th17 at T0 and T1 were respectively: T0 1.85 IQR 0.98 T1 3.12 IQR 1.37; T0 1.64 IQR 1.4, T1 0.6 IQR 1.1. Treg significantly increased after tofacitinib treatment while Th17 showed a tendency in decreasing without achieving a statistical difference ($p=0.003$ and $p=0.8$, respectively) (Figure 1). DAS-28 was negatively correlated with Treg number ($r=-0.76565$, $p=0.00021$) and positively with Th17 numbers ($r=0.5816$, $p=0.01135$).

Conclusion. This is the first study that investigated the role of JAKi on the Treg/Th17 balance in RA showing an increase in Treg cells with a concurrent tendency in decrease of Th17 cell population. The restore of the Treg/Th17 balance was associated with the reduction of DAS-28 (CRP).

References

1. McInnes IB, et al. Lancet. 2017.
2. Fasching P, et al. Molecules. 2017.
3. Han L, et al. Front. Med. 2015.
4. Beringer A, et al. Med. 2016.
5. Lippert E, et al. Blood. 2006.

Keywords: Tofacitinib, Rheumatoid arthritis, Treg /Th17 balance.

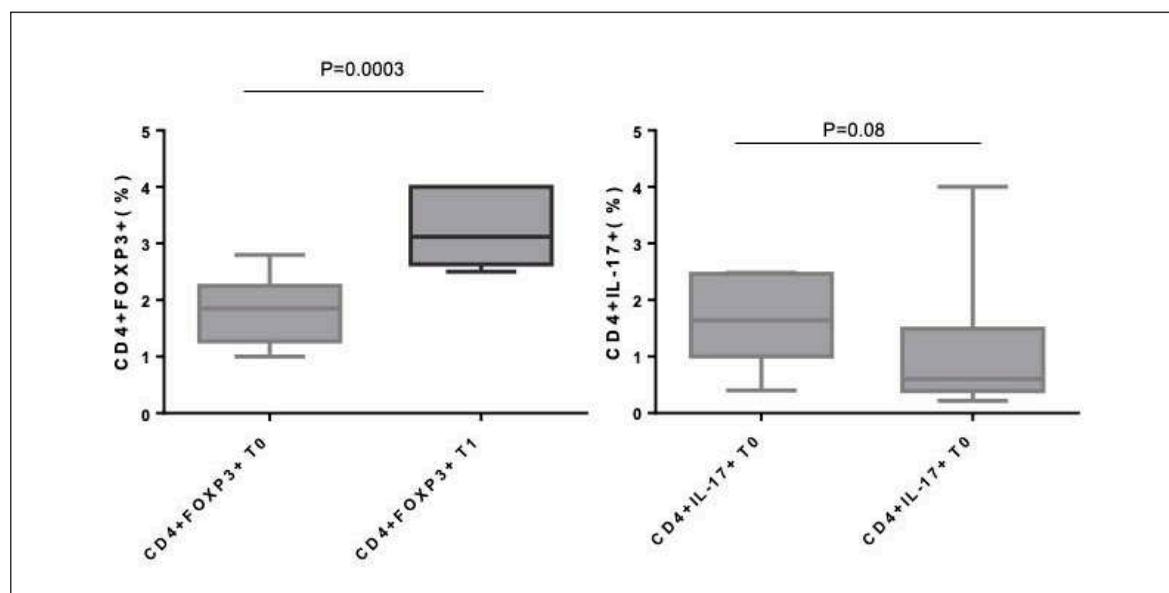


Figure 1 - Modification of Treg (A) and Th17 (B) population at baseline and after one month of Tofacitinib treatment in RA patients.

PERSISTENZA IN TRATTAMENTO DI ADALIMUMAB E ABP 501 IN UN'AMPIA COORTE DI PAZIENTI REUMATOLOGICI: ANALISI RETROSPETTIVA DI UNA CASISTICA MULTICENTRICA P080

A. Becciolini¹, R. Caccavale², S. Parisi³, S. Giordano¹, E. Bravi⁴, E. Di Donato¹, F. Lumetti⁵, R. Andracco⁶, M.C. Ditto³, D. Santilli¹, G. Lucchini¹, A. Volpe⁷, A. Marchetta⁷, F. Mozzani¹, G. Sandri⁵, F. Girelli⁸, E. Arrigoni⁴, E. Fusaro³, M. Paroli², A. Ariani¹

¹Azienda Ospedaliero-Universitaria di Parma; ²Sapienza Università di Roma; ³Azienda Ospedaliero-Universitaria Città della Salute e della Scienza di Torino; ⁴Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; ⁵Università di Modena e Reggio Emilia, Modena;

⁶Ospedale di Imperia, ⁷Ospedale Sacro Cuore Don Calabria, Negrar; ⁸Ospedale G.B. Morgagni-L. Pierantoni di Forlì

Scopo del lavoro. La recente introduzione di ABP 501, un biosimilare di adalimumab, nel trattamento delle malattie reumatologiche è stata supportata da un approfondito esercizio di comparazione con l'originator. D'altra parte non sono ancora molti gli studi che hanno confrontato adalimumab e ABP 501 in un contesto real life. Lo scopo di questo lavoro è confrontare la persistenza in trattamento di adalimumab e ABP 501 in una ampia coorte real life di pazienti reumatologici.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati pazienti trattati con adalimumab (originator e ABP 501) afferenti a otto Unità di Reumatologia da Gennaio 2003 a Gennaio 2020. La popolazione è stata stratificata in base all'utilizzo del biosimilare. Le variabili continue sono presentate come mediana (intervallo interquartile). Le variabili categoriche come frequenza assoluta e relativa. La persistenza in trattamento è stata effettuata con il metodo di Kaplan-Meier e i confronti tra gruppi con il test Log-Rank. Valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. 764 pazienti (53.4% femmine, età mediana 55 [44-65] anni, durata di malattia mediana 60 [25-149] mesi)

trattati con adalimumab sono stati inclusi nell'analisi. 308 (40.3%) erano affetti da artrite reumatoide, 244 (31.9%) da artrite psoriasica e 212 (27.7%) da spondiloartrite assiale. 558 (73%) sono stati trattati con adalimumab originator e 206 (27%) con ABP 501. Tra i biosimilari 60 (29.1%) erano naïve al trattamento con adalimumab. La persistenza in trattamento a sei mesi dell'intera coorte di pazienti è risultata del 93.1%. La persistenza in trattamento a sei mesi di adalimumab e ABP 501 sono risultate rispettivamente del 93.3% e 91.2%, in assenza di differenze statisticamente significative ($p=0.541$). I pazienti che passavano da originator al biosimilare (switcher) avevano una persistenza in trattamento a sei mesi maggiore rispetto ai naïve (rispettivamente 95% vs 90.4%), anche se non statisticamente significativa ($p=0.179$).

Conclusioni. Nel nostro studio retrospettivo adalimumab originator e ABP 501 hanno dimostrato un'efficacia sovrapponibile. Tra i pazienti trattati con ABP 501 non sono emerse differenze statisticamente significative tra naïve e switcher.

Keywords: Adalimumab, Abp 501, Persistenza in trattamento.

EFFICACIA E SICUREZZA DEGLI ANTI-TNF-ALFA BIOSIMILARI NELLE MALATTIE REUMATICHE: STUDIO PILOTA LONGITUDINALE RETROSPETTIVO DI COORTE P081

M. Serena¹, P. De Sandre², S. Pretto¹, A. Hoxha²

¹U.O.C. Farmacia Ospedaliera, Ospedale San Bortolo, Vicenza; ²U.O.C. Medicina Interna, U.O.S. Reumatologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Scopo del lavoro. La recente scadenza dei brevetti per alcuni anti-TNF-alfa chiavi ha portato allo sviluppo di biosimilari, riducendo i costi di queste terapie. Si nota una certa resistenza al passaggio da originato al biosimilare specialmente quando i pazienti sono in remissione. Lo scopo dello studio è di valutare l'efficacia e la sicurezza del passaggio a biosimilari di infliximab, etanercept e adalimumab nella vita reale in pazienti con artrite reumatoide (RA), spondilite anchilosante (SA) e artrite psoriasica (PsA).

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio pilota longitudinale, retrospettivo di coorte, monocentrico. I dati dei pazienti seguiti presso l'Unità di Reumatologia dell'Ospedale San Bortolo di Vicenza sono stati recuperati dal Registro Regionale Veneto delle Malattie Reumatiche. L'efficacia è stata misurata controllando gli indici compositi DAS28PCR e ASDAS-PCR. La sicurezza è stata determinata sulla base degli eventi avversi rilevati. Sono stati esplorati i fattori associati all'interruzione del trattamento durante l'ultima visita. Infine, sono stati valutati i costi delle terapie con i diversi farmaci ed effettuato un confronto dei costi tra l'originator e i rispettivi biosimilari.

Risultati. 159 pazienti sono stati arruolati da aprile 2015 a luglio 2019, valutati al basale (t0), 24 settimane (t1) e 52 settimane (t2). La coorte di studio è stata divisa in tre gruppi: gruppo I- switchers, i pazienti che passano dall'originator al biosimilare (n. 31, 19,5%); Gruppo II-the originators, pazienti che rimangono su originator (n. 59, 37,1%); Gruppo

III-biosimilare naïve, nuovi pazienti con biosimilare (n. 69, 43,4%). Non vi sono state differenze significative tra DAS 28PCR, ASDAS-PCR e PCR tra i switchers e gli originator nei diversi punti temporali. È interessante notare che l'attività globale della malattia (GH) è risultata significativamente più alta dei switchers rispetto agli originator a 24 settimane ($p=0,04$), mentre non vi era alcuna differenza a 52 settimane. Come previsto, il gruppo biosimilare naïve ha mostrato un DAS28PCR, ASDAS-PCR, PCR e GH significativamente più alti ($p<0,0001$ per tutti) rispetto ai gruppi switchers e originator al basale; è stato inoltre mostrato un punteggio ASDAS-PCR significativamente più alto ($p=0,006$), a 52 settimane. Non sono state registrate differenze significative riguardo agli eventi avversi. I risparmi annuali stimati, in termini di costo della terapia, erano pari a 128.729 €.

Conclusioni. Non sono state riscontrate differenze significative in termini di efficacia e sicurezza tra i pazienti in trattamento con il farmaco originator e i pazienti con switch verso biosimilare. Sono stati riportati solo alterazioni dei PROs, riflettendo un effetto nocebo piuttosto che uno farmacologico. Considerando i risparmi annuali, è importante che nella scelta della terapia, con la stessa efficacia e sicurezza, i clinici favoriscano un uso appropriato delle risorse anche considerando il passaggio al biosimilare nei pazienti in trattamento con il originator.

Keywords: Biosimilari, anti-TNF-alfa, Terapia.

RAPID EFFECT OF TOFACITINIB IN REDUCING US JOINT AND TENDON INFLAMMATORY LESIONS OF RA PATIENTS: DATA FROM A 24 WEEKS LONGITUDINAL STUDY

P082

G. Germanò¹, P. Macchioni¹⁻³, G. Ciancio², F. Crescentini¹, A. Caruso¹, B. Maranini², S. Bonazza², G. Sandri³, M.T. Mascia³, M. Govoni², C. Salvarani¹⁻³

¹Unità Operativa Complessa di Reumatologia Arcispedale Santa Maria Nuova-Reggio Emilia; ²Unità Operativa Complessa di Reumatologia Azienda Ospedaliero-Universitaria S. Anna, Ferrara; ³Struttura Complessa di Reumatologia dell'A.O.U. di Modena

Objectives. To explore the effects of tofacitinib (tofa) on US lesions in a consecutive series of patients with active RA MTX and/or bioDMARDs -IR.

Methods. In this observational, open label, longitudinal, multicenter study, patients received Tofa 5 mg twice daily + MTX + corticosteroids for 24 weeks. All patients underwent clinical, laboratory and US examinations in a standardized manner according to the EULAR guidelines for musculoskeletal US in rheumatology. Inclusion criteria required an OMERACT-EULAR composite US score for grading synovitis of ≥ 2 in at least two MCPs. US examinations were performed at baseline (T0), 2w (T1), 4w (T2), 12w (T3) and 24w (T4) for bilateral 20 joint sites and bilateral 20 tendon sites. For each patient we obtained two US joint scores (GS score and PD score) summing up the value of a 0-3 semiquantitative scale for each joint and a cumulative joint score summing up the values of the OMERACT combined joint score. Moreover we calculated two tenosynovitis scores (GS and PD) by summing the 0-3 score for each tendon.

US examination were done in each centre, by the same sonographer, with the same US equipment (Esaote My Lab 70 Class, 12-18 MHz transducers) after a reliability test between the sonographers. Sonographers were blinded to clinical evaluations. Clinical and US data obtained at T0, T1, T2, T3 and

T4 examinations were compared (T-test for paired samples) and correlated (Spearman's Rho).

Results. In total, 37 patients were enrolled and completed the 6 month period study (F 30 (81%), mean age: 58.5+12.6y, mean disease duration: 8.4+6.4y, ACPA+: 24 (66%), baseline DAS28: 4.8+1.2, HAQ: 1.3+0.7, CRP: 2.25+3.1 mg/dl). Joint (GS, PD and combined-PDUS) and tendon US scores (GS and PD) were significantly reduced as early as T1 examination as well as at T2, T3 and T4 visits as compared to baseline values ($p < 0.001$ for all comparisons). There was a statistical significant correlation between reduction of PD and GS teno-score at T1 examination and HAQ improvement at T4 visit ($\rho = 0.607$, $p < 0.001$ and $\rho = 0.408$, $p = 0.017$ respectively). Improvement of joint US scores (GS, PD and PDUS-combined) correlated at T4 examination with the reduction of serum CRP levels ($\rho = 0.418$, $p = 0.036$, $\rho = 0.495$, $p = 0.004$ and $\rho = 0.454$, $p = 0.009$ respectively). We did not find any correlation between the variations of DAS28 and any US scores at any visits.

Conclusions. These preliminary results provide evidence that tofa treatment leads to early (two weeks) and persistent reduction of US signs of inflammation both at tendon and joint level.

Keywords: Artrite reumatoide, Ecografia muscolo-scheletrica, Tofacitinib.

IL TAPERING DEI FARMACI BIOLOGICI È ASSOCIATO A UNA RIDUZIONE DELLE OSPEDALIZZAZIONI NEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI PRELIMINARE DI UNO STUDIO RETROSPETTIVO

P083

D. Camellino, A. Giusti, G. Girasole, C. Craviotto, P. Diana, A. Locaputo, T. Caviglia, L. Lacramioara, G. Bianchi
S.C. Reumatologia, Ospedale La Colletta, Azienda Sanitaria Locale 3, Arenzano (GE)

Scopo dello Studio. Confrontare il numero di ospedalizzazioni tra pazienti che sono andati incontro a riduzione di terapia e pazienti che hanno proseguito la dose standard di farmaco biologico.

Metodi. Pazienti con artrite reumatoide (AR), valutati consecutivamente dal 2011 al 2017, sono stati assegnati, a discrezione del reumatologo curante, a proseguire la dose standard (STD) di farmaco biologico o a ricevere uno schema predeterminato di tapering (TAP), a patto che si trovassero in uno stato di R o LDA per almeno due visite consecutive, a distanza di 3 mesi. Il TAP del farmaco biologico è stato ottenuto attraverso un aumento progressivo dell'intervallo di somministrazione, corrispondente a una riduzione di circa il 30% del dosaggio (ad es: somministrazione di etanercept ogni 10 giorni anziché ogni 7). I dati demografici, clinici, nonché le terapie concomitanti, sono stati estratti dalle cartelle ambulatoriali elettroniche. Le informazioni riguardanti le ospedalizzazioni (comprese la diagnosi principale, il periodo e la durata del ricovero) e i decessi sono state estratte dal Sistema Informatico della Regione Liguria. Per il gruppo in terapia STD, il periodo di osservazione è iniziato dal momento del raggiungimento dello stato di R o di LDA ed è terminato in caso di uno dei seguenti eventi: perdita dello stato di R o LDA, switch a un altro biologico, sospensione del biologico, EA grave, decesso, fine del periodo di studio (dicembre 2017). Per il gruppo in terapia

TAP, il periodo di osservazione è iniziato dal momento del primo incremento dell'intervallo tra le somministrazioni del biologico ed è terminato in caso di uno dei seguenti eventi: ritorno al precedente intervallo di somministrazione (a causa di una ricaduta di malattia, sia dimostrata dal DAS28, sia riferita soggettivamente dal paziente), switch a un altro biologico, sospensione del biologico, EA grave, decesso, fine del periodo di studio (dicembre 2017).

Risultati. Sono stati inclusi 81 pazienti, di cui 40 sono andati incontro a TAP. Le caratteristiche demografiche, cliniche e le terapie sono riportate nella tabella I. Le caratteristiche basali risultavano sovrapponibili tra i due gruppi, eccetto che per il numero di precedenti farmaci biologici assunti prima del periodo di studio, che risultava leggermente superiore nei pazienti in terapia STD (STD $1,0 \pm 0,9$ versus TAP $0,5 \pm 0,8$, $p=0,11$).

Nel gruppo STD si sono verificati 14 ricoveri ospedalieri, mentre 7 si sono verificati nel gruppo TAP ($p=0,128$). Di questi, i ricoveri per infezione sono stati 6 nel gruppo STD e 0 nel gruppo TAP ($p=0,026$).

Conclusioni. Una strategia di TAP dei farmaci biologici in pazienti con AR, in uno stato di R o LDA, è associata a un minor numero di ospedalizzazioni, con un possibile effetto protettivo in particolare verso le infezioni.

Keywords: Biologic DMARDs, Tapering, Infezioni.

Tabella I - Caratteristiche basali demografiche e cliniche dei pazienti in remissione o bassa attività di malattia inclusi nello studio.

	STANDARD (n=41)	TAPERING (n=40)	p
Età media (anni)	57±11	58±13	0,563
Durata media di malattia (anni)	12±9	12±7	0,897
Mesi dall'inizio del farmaco biologico all'inizio del periodo di osservazione	52±45	67±41	0,128
Periodo medio di osservazione (mesi)	22±24	19±23	0,632
Concomitante DMARD sintetico [n (%)]	40 (98%)	37 (92%)	0,359
Concomitante glucocorticoide	29 (71%)	28 (70%)	0,999
Dose media di prednisone (mg/die)	2,5±2,9	2,1±2,7	0,527
DAS28 al momento dell'inizio del periodo di osservazione	2,3±0,8	2,3±0,9	0,863
Pazienti trattati con 1 o più farmaci biologici prima del periodo di osservazione [n (%)]	10 (24,4%)	4 (10%)	0,140

EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA CON JAK-INIBITORI IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

P084

D. Bruno¹, M.R. Gigante², L. Petricca², A.L. Fedele², S. Perniola², M. Gessi³, B. Tulusso², S. Alivernini^{1,2}, E. Gremese^{1,2}

¹Divisione di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli-IRCCS, Roma; ³Divisione di Anatomia Patologica, Fondazione Policlinico Universitario

A. Gemelli-IRCCS, Roma

Valutare l'efficacia e la sicurezza della terapia con JAK-inibitori (JAKis) in una coorte di pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR).

Sono stati arruolati 76 pazienti affetti da AR in terapia con JAKis, in monoterapia o in combinazione con csDMARDs. Si sono valutate le caratteristiche demografiche, di malattia e le terapie effettuate prima del trattamento con Tofacitinib o Baricitinib. Al baseline ed ogni 3 mesi sono state valutate le variabili del core-set ACR/EULAR. L'attività di malattia è stata valutata mediante gli indici clinimetrici DAS28 e CDAI e sono state registrate le modifiche di terapia e gli eventi avversi. Inoltre, 20 pazienti sono stati sottoposti, al basale, a biopsia ecoguidata della membrana sinoviale, al fine di valutare il grado di infiammazione del tessuto (score semiquantitativo di Krenn). Sono stati analizzati i risultati in base alle caratteristiche di malattia, alle precedenti terapie e all'istologia sinoviale. Nella nostra coorte di pazienti [età: 55,7±12,5 anni; durata di malattia: 120,7±97,2 mesi; sesso femminile: 64 (84,2%); sieropositività per FR-IgM e/o anti-CCP: 43(61,4%); BMI>=25,0 kg/m²: 34 (44,7%)], la durata media del FU dopo l'inizio di terapia con JAKis è stata di 6,1±3,7 mesi. Al basale, 22 (28,9%) pazienti presentavano elevata attività di malattia (DAS28 medio 4,75±1,85). Cinquantaquattro (71,1%) pazienti erano stati trattati precedentemente con almeno un csDMARD e 33 (43,4%) risultavano naïve al trattamento con bDMARDs. Tra i pazienti trattati in precedenza con almeno un bDMARD, 23 (30,3%) avevano assunto un farmaco anti-TNF e 14 (18,4%) un anti-IL6R, mentre 6 (7,9%) avevano ricevuto un altro bDMARD. In particolare, 11 (14,5%) pazienti erano stati esposti ad un solo

bDMARD. Durante il FU, 12(15,8%) pazienti sospendevano la terapia con JAKis [7 per inefficacia, 5 per eventi avversi (1 anemia, 2 intolleranza gastrointestinale, 2 infezione da H. Zoster)], di cui tutti trattati con almeno un bDMARD. La remissione DAS veniva raggiunta da 29/65 (44,6%) pazienti, di cui 21 (32,5%) al 3° mese, mentre 16 (24,6%) pazienti raggiungevano la remissione CDAI, di cui 12 (18,5%) al 3° mese; i pazienti con più possibilità di raggiungere la remissione risultavano essere quelli con più breve durata di malattia (p=0,01) e minore esposizione precedente a bDMARDs (p=0,001); inoltre, la remissione DAS risultava più frequente tra i pazienti ACPA/RF positivi (55,3%) rispetto ai sieronegativi (27,3%, p=0,04). I pazienti naïve a bDMARDs mostravano una più alta probabilità di ottenere un miglioramento clinico rispetto a quelli già esposti a bDMARDs, indipendentemente dalla classe [remissione DAS: 66,7% vs 28,9%, p=0,003; OR (95%): 4,90 (1,69-14,3); remissione CDAI: 37,0% vs 15,8%, p=0,05; OR (95%): 3,12 (0,97-10,10)]. Il raggiungimento della remissione non risultava influenzato, al basale, da età, sesso, BMI, attività di malattia, terapia steroidea o con csDMARDs e grado di infiammazione della sinovia (Krenn score medio: 4.0±1.68).

La pregressa esposizione a bDMARDs influenza sia l'efficacia clinica che il tasso di eventi avversi della terapia con JAKis, indipendentemente dalla eventuale associazione con csDMARDs. L'attività di malattia al basale ed il BMI, invece, non sembrano condizionare la risposta al trattamento.

Keywords: JAK-Inibitori, Medicina personalizzata, Istologia sinoviale.

IL TRATTAMENTO IN VITRO CON ETANERCEPT RIDUCE L'APOPTOSI ENDOTELIALE INDOTTA DAL TNF UP-REGOLANDO IL MECCANISMO AUTOFAGICO

P085

C. Barbati, T. Colasanti, M. Vomero, F. Ceccarelli, F.R. Spinelli, A.I. Celia, M. Speziali, F. Ucci, C. Ciancarella, C. Alessandri, G. Valesini, F. Conti

Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. L'artrite reumatoide (AR) è una patologia infiammatoria associata ad una elevata prevalenza di aterosclerosi. La disfunzione endoteliale predice lo sviluppo dell'aterosclerosi ed è noto che il fattore di necrosi tumorale (TNF) esercita un ruolo pro-aterogenico. Infatti, nei pazienti con AR i farmaci anti-TNF contrastano il processo infiammatorio arti-

colare e sistemico e migliorano anche la funzione endoteliale. Alla luce di queste osservazioni lo scopo dello studio è stato quello di valutare in vitro gli effetti di Etanercept sui meccanismi di morte e sopravvivenza delle cellule endoteliali.

Materiali e Metodi. Una linea immortalizzata di cellule endoteliali, le EA.hy926, è stata trattata in vitro con il TNF (10 ng/

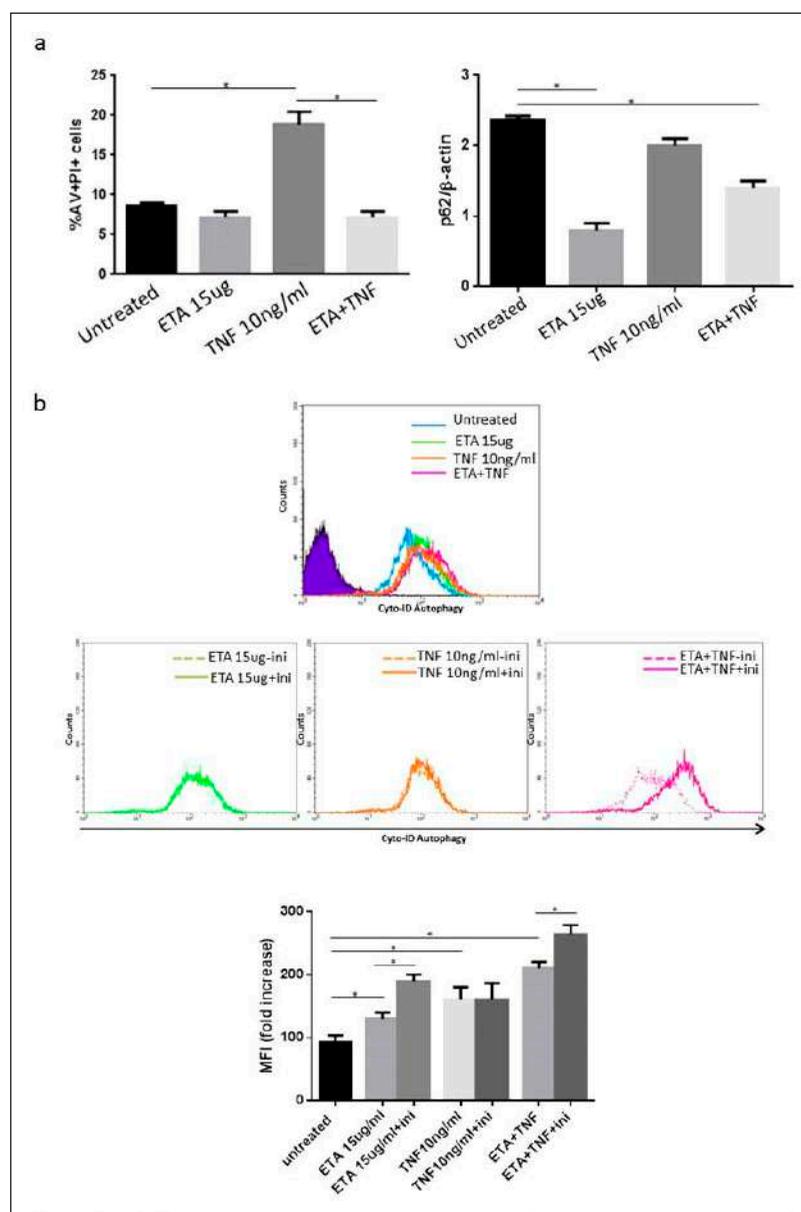


Figura 1 - Analisi dell'apoptosi e della autofagia in cellule endoteliali EA.hy926 trattate in vitro con TNF Etanercept. (a) L'istogramma in alto a sinistra mostra la capacità del TNF di indurre l'apoptosi delle cellule endoteliali. Il co-trattamento con l'Etanercept è in grado di bloccare questo processo. L'istogramma in alto a destra mostra un blocco dell'autofagia TNF indotto come dimostrato da un accumulo di p-62. L'Etanercept ripristina l'autofagia come dimostrato da un aumento di p-62. (b) L'analisi citofluorimetrica per rilevare la formazione di autofagosomi in assenza (pannello superiore) e in presenza (pannelli centrali) di inibitori della proteasi mostra come il TNF induca un blocco dell'autofagia mentre il co-trattamento con Etanercept un aumento della stessa. *p<0,05.vg.

ml) da solo o in combinazione con l'Etanercept (ETA) (15 µg/ml) per 24 h, in presenza/assenza degli inibitori lisosomiali, quali l'E64d e la Pepstatina A (ini). L'apoptosi è stata valutata mediante citofluorimetria a flusso utilizzando un kit di rilevamento dell'annessina V e dello ioduro di propidio. L'autofagia è stata valutata analizzando i livelli di espressione di LC3II e p-62, sia mediante western blot che tecnica citofluorimetrica. **Risultati.** I risultati dimostrano che il TNF induce un aumento dell'apoptosi endoteliale bloccando l'autofagia, come dimostrato da un accumulo di p-62 (Figura 1a). Il co-trattamento

con l'Etanercept è in grado di bloccare questo effetto up-regolando l'autofagia, come dimostrato dall'utilizzo in coltura degli inibitori lisosomiali (Figura 1a-b).

Conclusioni. Il nostro studio conferma un ruolo protettivo dell'Etanercept sul danno endoteliale indotto dal TNF. Questi risultati potrebbero contribuire a comprendere meglio i meccanismi che sono alla base di un ridotto rischio cardiovascolare dei pazienti AR in trattamento con Etanercept.

Keywords: *Artrite reumatoide, Etanercept, Autofagia.*

EFFICACIA E SICUREZZA DELLO SWITCH DA ORIGINATOR A BIOSIMILARE NEI PAZIENTI CON ARTRITI INFIAMMATORIE CRONICHE TRATTATI CON INIBITORI DEL TNF-ALPHA: REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

P086

M. Manara¹, A. Becciolini², N. Ughi³, M. Galeazzi⁴, L. Sinigaglia¹, R. Caporali¹⁻⁵

¹ASST Gaetano Pini CTO, Milano; ²Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma; ³Centro Studi Società Italiana di Reumatologia, Milano; ⁴Università di Siena; ⁵Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Se la prescrizione del biosimilare nei pazienti naïve al trattamento è ormai globalmente accettata, l'impatto dello switch dal prodotto di riferimento al suo biosimilare, nei pazienti già in trattamento e in remissione clinica, è tuttora oggetto di dibattito. I dati provenienti da studi sperimentali e osservazionali sono fondamentali per fornire evidenze sull'argomento.

Scopo di questa revisione è stato quello di valutare se, nei pazienti con artrite infiammatoria già in trattamento con un inibitore del TNF- α (TNFi), lo switch dall'originator al biosimilare sia efficace e sicuro rispetto al mantenimento della terapia con l'originator.

Materiali e Metodi. È stata effettuata una revisione sistematica della letteratura fino al 31/12/2019. L'oggetto della revisione è stato riformulato secondo la strategia PICOS (Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study design) come segue: P=pazienti adulti con artrite infiammatoria cronica (artrite reumatoide, artrite psoriasica o spondiloartrite), in trattamento con TNFi originator; I=switch dall'originator al corrispondente biosimilare; C=mantenimento del trattamento con l'originator; O=per gli studi sperimentali, efficacia, sicurezza e immunogenicità; per gli studi osservazionali, discontinuation rate e proporzione di pazienti che hanno effettuato uno "switch back" all'originator; S=studi randomizzati controllati (RCT) e studi osservazionali. La ricerca degli studi è stata effettuata su due database (Medline via Pubmed ed Embase) e limitata agli studi in lingua inglese. Sono stati inclusi sia studi pubblicati in full text che abstract congressuali. La selezione

degli studi e l'estrazione dei dati sono state effettuate da due revisori in modo indipendente.

Risultati. Sono state incluse 26 pubblicazioni, di cui 17 full text e 9 abstract. Dei 7 studi sperimentali, solo un RCT era stato disegnato ab initio per valutare la non inferiorità dello switch rispetto al mantenimento dell'originator (trial NOR-SWITCH); gli altri erano rappresentati da fasi di estensione di studi registrativi, in cui è stata effettuata una nuova randomizzazione al termine della fase I. Dai trial non sono emerse differenze significative in termini di efficacia e sicurezza tra i pazienti sottoposti a switch e i controlli. Sono stati identificati 19 studi osservazionali per i quali erano disponibili dati di retention rate sia per il gruppo dei pazienti che hanno effettuato lo switch che per il gruppo di controllo, estremamente eterogenei per durata di follow-up. I risultati degli studi osservazionali hanno evidenziato in molte coorti una discontinuation rate superiore per i pazienti che avevano effettuato lo switch, ma sono riportati anche dati opposti di una migliore retention rate nei pazienti passati al biosimilare.

Conclusioni. Nei pazienti con artriti croniche in trattamento con TNFi, il passaggio al biosimilare non sembra condizionare una minore efficacia e sicurezza, ma è riportata una più frequente sospensione del trattamento. I risultati degli studi inclusi nella revisione appaiono tuttavia estremamente eterogenei e, in alcuni casi, producono un'evidenza di bassa qualità.

Keywords: Biosimilari, Switch, antiTNF.

EFFETTO DELLA TERAPIA CON INIBITORI DELLE JANUS CHINASI SU DOLORE E QUALITÀ DELLA VITA IN PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE P087

C. Garufi, F.R. Spinelli, S. Mancuso, F. Ceccarelli, C. Alessandri, M. Di Franco, R. Priori, V. Riccieri, R. Scrivo, F. Conti
Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. Il controllo del dolore è una priorità terapeutica per la maggior parte dei pazienti affetti da Artrite Reumatoide (AR) ed è uno dei fattori che influisce maggiormente sulla valutazione della salute globale. Alla luce del rapido effetto sul dolore dimostrato dagli inibitori delle Janus Chinasi (JAKi), obiettivo dello studio è stato quello di valutare dolore e qualità della vita in una coorte di pazienti affetti da AR trattati con baricitinib o tofacitinib.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio prospettico su pazienti consecutivi candidati alla terapia con baricitinib o tofacitinib. Sono stati raccolti i seguenti dati: genere, età, durata di malattia, numero di precedenti csDMARDs e bDMARDs, numero di articolazioni dolenti (AD) e tumefatte (AT), proteina C reattiva (PCR); scale visive analogiche (VAS) 0-100 mm sono state utilizzate per misurare patient global assessment (PGA) e dolore. Al basale e dopo 12 e 24 settimane (T12 e T24) sono stati calcolati DAS28_PCR, CDAI e SDAI. La riduzione del dolore >50% è stata registrata come “miglioramento sostanziale” (Dworkin 2008), un punteggio <10 mm della VAS dolore come “dolore assente/limitato” (Well 2005). Ad ogni paziente è stata posta la domanda del Patient Acceptable Symptom State (PASS) (Heiber 2008). I dati sono stati espressi come media±deviazione standard o mediana (range interquartile) in base alla distribuzione delle variabili. Le variabili continue sono state comparate con il test di Wilcoxon; valori di p<0.05 sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. Al 15.6.2020, 137 hanno iniziato un JAKi (baricitinib n=86, tofacitinib n=51); 84 pazienti hanno raggiunto 12 settimane di follow-up (T12) e 67 pazienti 24 settimane (T24). La Tabella I riassume i dati demografici e clinici della coorte. A T12, il 19% dei pazienti aveva raggiunto la remissione secondo CDAI e SDAI, il 31% secondo il DAS28_PCR; a T24 le percentuali salivano a 23.4%, 23.4% e 37.5%, rispettivamente. La Tabella II riassume l'andamento degli indici di attività di malattia e delle singole variabili incluse negli indici durante il follow-up. Il dolore si riduceva da 70(25) a 30 (40) sia a T12 che a T24 (p<0.00001) con una riduzione del 50% e 54%, rispettivamente. Il 54.4% e 53.9% dei pazienti riportava un “miglioramento sostanziale” del dolore dopo a T12 e T24; il 24.7% e 36.5% riportava “dolore assente/limitato” a T12 e T24 settimane. L'81.8% dei pazienti raggiungeva il PASS dopo 10 (8) giorni.

Conclusioni. Il controllo del dolore e dell'infiammazione contribuiscono a determinare il rapido miglioramento dell'attività di malattia osservato nei pazienti con AR trattati con JAKi. Anche se solo un terzo dei pazienti ha riportato “dolore assente/limitato”, più della metà riferiva un miglioramento rapido e sostanziale del dolore ed una condizione soddisfacente della qualità della vita.

Keywords: Jak-inibitori, Dolore, Qualità di vita.

Tabella I - Dati demografici e clinici dei pazienti affetti da Artrite reumatoide alla visita basale.

	Baricitinib (n=51)	Tofacitinib (n=33)	P
F:M	43: 8	26:7	ns
età, media (DS) (anni)	59+12	60+12	ns
Durata di malattia, media (DS) (mesi)	163+101	170+112	ns
DAS28_PCR, mediana (IQR)	4.7 (1.6)	4.7 (1.1)	ns
CDAI, mediana (IQR)			
SDAI, mediana (IQR)			
Terapia di combinazione con MTX, n (%)	27 (52.9)	8 (24.2)	<0.001
Dose quotidiana di GC, mediana (IQR)	5 (2.5-9.5)	5 (1.88-9.9)	ns
N° precedent csDMARDs, mediana (IQR)	3 (1-4)	2.5 (2-3)	ns
N° of precedent bDMARDs, mediana (IQR)	2 (1-4)	1 (0-2.5)	ns

Tabella II - Andamento degli indici clinimetrici e delle singole variabili durante il follow-up.

	BL (n=84)	T12 (n=84)	T24 (n=67)
DAS28_PCR, mediana (IQR)	4.7 (1.6)	2.9 (1.5)**	2.7 (1.1)**
CDAI, mediana (IQR)	25 (13.3)	8.3 (10)**	8 (7.1)**
SDAI, mediana (IQR)	25.7 (15)	8.6 (10.1)**	8.5 (8.7)**
AD, mediana (IQR)	8.5 (8)	2 (4)**	2 (4)**
AT, mediana (IQR)	4.5 (5)	0 (3.5)*	0(2)*
PCR, mediana (IQR)	0.7 (1.4)	0.32 (0.5)*	0.4 (0.6)**
PGA, mediana (IQR)	70 (30)	40 (30)**	35 (40)*
PhGA, mediana (IQR)	50 (30)	10 (26.3)**	10 (30)**

DAS28=disease activity score 28, CDAI=clinical disease activity index, SDAI=simplified disease activity index, AD=articolazioni dolenti, AT=articolazioni tumefatte, PCR=proteina C reattiva, PGA=patient global assessment, PhGA=physician global assessment.
*p<0.01; **p<0.0001.

BARICITINIB OFFRE UN MAGGIOR SOLLIEVO DAL DOLORE A TUTTI I LIVELLI DI ATTIVITÀ DI MALATTIA RISPETTO AL PLACEBO E AD ADALIMUMAB NELL'ARTRITE REUMATOIDE

P088

P. Taylor¹, J. Pope², K. Ikeda³, X. Zhang⁴, B. Jia⁴, H. Zhang⁵, A. Quebe⁴, Y.-F. Chen⁴, C. Gaich⁴, T. Holzkaemper⁴, A. Cardoso⁴, A. Sebba⁶, F. Giurdanella⁷

¹University of Oxford, United Kingdom; ²Western University, London, ON, Canada; ³Chiba University Hospital, Chiba, Japan;

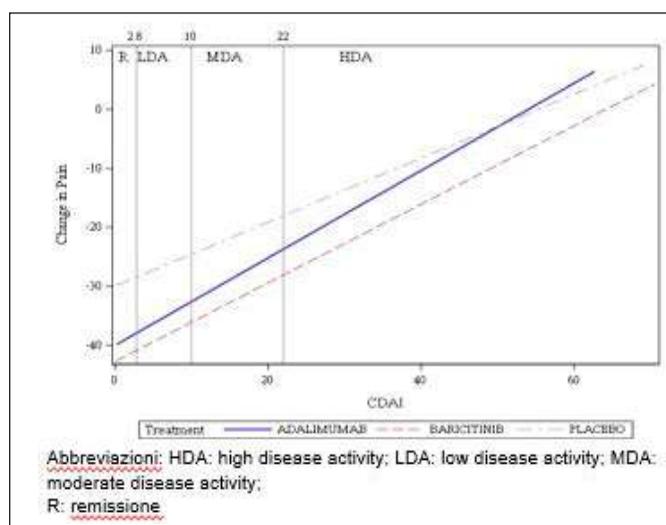
⁴Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ⁵Tech Data Services, King of Prussia, PA, USA; ⁶University of South Florida, Palm Harbor, FL, USA; ⁷Rheumatology Medical Science Liaison, Eli Lilly, Italia S.p.A, Firenze

Background. In un'analisi post-hoc dello studio RA-BEAM (NCT01710358) di fase 3, è stato valutato il rapporto tra miglioramento del dolore e attività di malattia e se baricitinib (BARI), un inibitore di JAK1/JAK2, offrì un ulteriore miglioramento del dolore rispetto al placebo (PBO) e ad adalimumab (ADA) nei diversi livelli di attività di malattia.

Metodi. I pazienti (pz; N=1.305) in terapia di base stabile con

MTX sono stati randomizzati con un rapporto di 3:2:3 a ricevere PBO, ADA 40 mg sottocute (a settimane [sett.] alterne) o BARI 4mg per os una volta al giorno. Il dolore è stato valutato su una scala visuo-analogica (VAS) di 0-100 mm. L'attività della malattia è stata misurata tramite l'indice CDAI (Clinical Disease Activity Index), l'indice SDAI (Simplified Disease Activity Index), il Disease Activity Score su 28 articolazioni

Figura 1 - Variazione stimata della VAS dolore per valori CDAI alla settimana 12.



Parametro di attività della malattia	Variazione del dolore stimata dal basale a determinati valori soglia di attività della malattia								
	REM			LDA			MDA		
CDAI	CDAI = 2,8			CDAI = 10			CDAI = 22		
	PBO	ADA	BARI	PBO	ADA	BARI	PBO	ADA	BARI
	-28,4	-37,9	-40,9	-24,5	-32,6	-36,1	-18,0	-23,7	-28,1
SDAI	SDAI = 3,3			SDAI = 11			SDAI = 22		
	PBO	ADA	BARI	PBO	ADA	BARI	PBO	ADA	BARI
	-28,9	-37,7	-40,9	-24,8	-32,3	-35,8	-19,0	-24,5	-28,6
DAS28-PCR	DAS28-CRP = 2,6			DAS28-CRP = 3,2			DAS28-CRP = 5,1		
	PBO	ADA	BARI	PBO	ADA	BARI	PBO	ADA	BARI
	-30,6	-35,1	-39,2	-26,6	-30,8	-34,6	-13,9	-17,4	-20,1
DAS28-VES	DAS28-ESR = 2,6			DAS28-ESR = 3,2			DAS28-ESR = 5,1		
	PBO	ADA	BARI	PBO	ADA	BARI	PBO	ADA	BARI
	-32,3	-37,8	-42,9	-28,9	-34,1	-39,1	-18,0	-22,5	-26,9

I valori di HDA sono quelli che superano il valore soglia per MDA e non sono presentati.

ADA, adalimumab; BARI, baricitinib; CDAI, Clinical Disease Activity Index; PCR, proteina C reattiva;

DAS28, Disease Activity Score per 28 articolazioni; VES, velocità di eritrosedimentazione; LDA, low disease activity;

MDA, moderate disease activity; PBO, placebo; SDAI, Simplified Disease Activity Index.

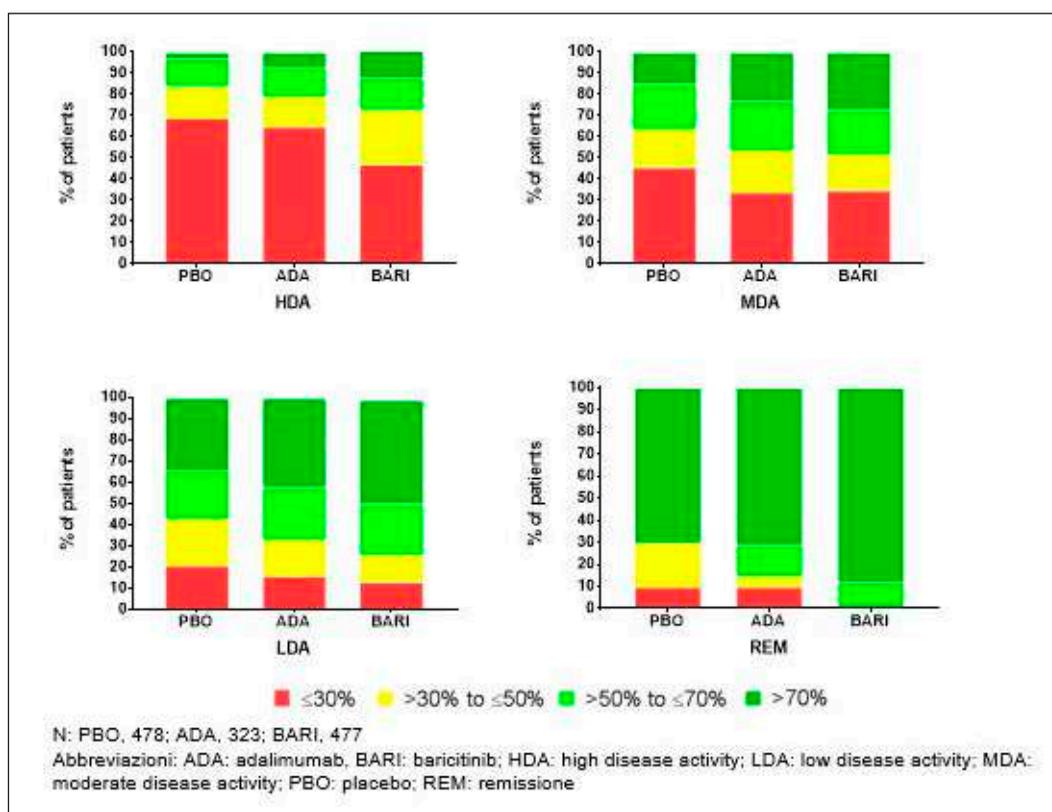


Figura 2 - Distribuzione del miglioramento percentuale del punteggio VAS dolore del basale alla settimana 12 per trattamento e attività di malattia (CDAI).

(DAS28) con proteina C reattiva (PCR) e DAS28 con velocità di eritrosedimentazione (VES). Per valutare la variazione del dolore con l'attività di malattia, è stata utilizzata la regressione con variazione continua del punteggio VAS dolore dal basale alla sett. 12 come outcome e valori continui di CDAI/SDAI/DAS28-PCR/DAS28-VES, trattamento e termine di interazione tra trattamento e attività di malattia come variabili esplicative. I valori mancanti sono stati attribuiti utilizzando il metodo 'last observation carried forward'. La variazione del punteggio VAS dolore alla sett. 12 è stata stimata mediante regressione per tutti i trattamenti se i pazienti avevano raggiunto remissione (REM)/low disease activity (LDA)/moderate disease activity (MDA) come definito dal parametro clinico corrispondente. Le analisi non sono state aggiustate per molteplicità. I dati sono stati visualizzati con la percentuale di miglioramento del punteggio VAS dolore vs attività di malattia per esaminare il miglioramento del dolore con il trattamento nel tempo.

Risultati. Con CDAI, il 91% dei pz aveva un'alta attività di

malattia e il 9% MDA con tutti i trattamenti al basale. Alla sett. 2, il 2%, 7% e 8% dei pz ha raggiunto la REM, il 15%, 27% e 33% ha raggiunto una LDA, e il 33%, 40% e 38% ha raggiunto una MDA, rispettivamente per PBO, ADA e BARI. A tutti i valori CDAI, la variazione stimata della VAS dolore per BARI era maggiore vs PBO e ADA; tendenze simili sono state osservate negli altri parametri di attività di malattia (Tabella). BARI ha dimostrato un miglioramento del dolore maggiore vs ADA e PBO in tutte le categorie di attività di malattia. Con CDAI/SDAI, è stata osservata una maggiore differenza tra BARI e ADA con l'aumentare dei valori CDAI/SDAI.

Conclusioni. BARI ha determinato un ulteriore miglioramento del dolore vs PBO e ADA quando l'attività di malattia era controllata e a tutti i livelli di attività di malattia, secondo quanto misurato tramite CDAI, SDAI, DAS28-PCR, o DAS28-VES alla sett. 12.

Keywords: Baricitinib, Sollievo dal dolore, Attività di malattia.

GESTIONE CLINICA DELL'INFEZIONE DA HERPES ZOSTER, IN PAZIENTI TRATTATI CON BARICITINIB: DATI DA UNA COORTE MONOCENTRICA**P089**

C. Baldi, M. Bardelli, M. Fabbroni, S. Gentileschi, R. D'Alessandro, E. Selvi, P. Falsetti, E. Conticini, L. Cantarini, B. Frediani
U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, Siena

Scopo del lavoro. Baricitinib è un inibitore orale selettivo delle Janus chinasi JAK1/JAK 2, impiegato per il trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR) attiva da moderata a grave negli adulti. L'insorgenza dell'herpes zoster (HZ), risulta aumentata in pazienti con AR, che assumono inibitori Janus Kinasi, rispetto agli altri trattamenti impiegati.

Lo scopo del nostro lavoro era di valutare l'incidenza, le caratteristiche e l'out come clinico dell'HZ, in una coorte monocentrica di pazienti affetti da AR in terapia con Baricitinib.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto i dati clinici, terapeutici e demografici dei pazienti, afferenti all'ambulatorio artrite dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, tra Novembre 2017 e Maggio 2020, trattati con Baricitinib 4 mg e 2 mg, con terapia di combinazione con Methotrexate (MTX) o in monoterapia. Sono stati calcolati i tassi di incidenza (IR) per 100 pazienti-anno (PY) d'insorgenza di HZ.

Risultati. Dei 118 soggetti, 100 sono stati trattati con Baricitinib 4 mg/die e 18 hanno assunto un dosaggio di 2 mg/die, con un'esposizione massima di 28 mesi. Una terapia di combinazione con MTX è stata utilizzata da 62 pazienti (52%), mentre 56 pazienti (48%), assumeva Baricitinib in monoterapia. Il farmaco rappresentava la prima linea di trattamento al fallimento della terapia con Methotrexate nel 33,7% dei pazienti. 5 pazienti su 118 (4 femmine e 1 maschio), hanno presentato insorgenza di HZ con IR 3,8 (PY). 4 con manifestazione monodermatomerica e 1 polidermatomerico. L'età media dei

pazienti con HZ era 61 anni ($\pm 10,8$), con una durata media di malattia di 120 mesi ($\pm 111,3$). Tutti i pazienti che hanno manifestato l'HZ, assumevano Baricitinib 4 mg da oltre un anno, 3 erano anche in terapia con MTX e 3 assumevano 5 mg di prednisone. Tutti presentavano comorbidità e nessuno di loro era naïve a Biological Disease modifying antirheumatic drugs (bDMARDS). Alla diagnosi dell'infezione i pazienti sono stati trattati con Fanciclovir 500 mg, 3 cp/die per 10 giorni. La terapia immunosoppressiva Bari/MTX, è stata sospesa all'esordio per 14 gg. Non sono state registrate recidive di HZ.

Conclusioni. Nella nostra casistica, l'IR per HZ è stato di 3,8 (PY). Il protocollo terapeutico impiegato, è risultato efficace. Questa strategia è coincisa con la scomparsa delle vescicole; tutti e 5 i pazienti hanno successivamente ripreso la terapia precedente all'episodio infettivo, senza ridurre il dosaggio di Baricitinib e in assenza di episodi di recidive infettive.

Interessante risulta essere l'assenza di episodi infettivi nella coorte di pazienti in terapia con Baricitinib 2 mg/die. Questi dati, ci fanno ipotizzare che il rischio di questo evento avverso, aumenti con l'aumentare del dosaggio del farmaco. Sebbene si confermi l'effettivo rischio d'infezione erpetica, i nostri dati suggeriscono che un'attenta e tempestiva gestione dell'evento avverso, possa permettere di reintrodurre la terapia con Baricitinib, in sicurezza.

Keywords: Artrite reumatoide, Anti-jak, Herpes zoster.



VALUTAZIONE DELLE ALTERAZIONI EMATOLOGICHE IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE: COME LA TERAPIA CON STEROIDE, METHOTREXATE E B-DMARDS PUÒ MODIFICARE LA CRASI EMATICA. STUDIO RETROSPETTIVO MONOCENTRICO.

P090

A. Altomare, C. Rotondo, S. Stefania, D. Cici, S. Berardi, L. Giardullo, A. Corrado, F.P. Cantatore

U.O.C. Reumatologia Universitaria - Policlinico OO.RR Foggia

Scopo del lavoro. Le alterazioni ematologiche (AEm) sono frequentemente descritte nei pazienti (pz) con artrite reumatoide (RA) sia non in trattamento (anemia) che in trattamento con methotrexate (MTX) e/o con farmaci biologici (b-DMARDs) (pancitopenia). Obiettivo di questo studio è valutare come varia il rischio di AEm nei pz-RA in base alla monoterapia o combo-terapia (steroidi (MPD) e/o MTX e/o b-DMARDs) eseguita.

Materiali e Metodi. 197 pz-RA sono stati arruolati per questo studio. L'odds ratio (OR) è stato valutato mediante analisi di regressione binaria. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati. 137 (69,5%) dei RA-pz presentavano AEm. 43% presentava anemia, 5% leucopenia, 16% leucocitosi, 15% linfocitosi, 1,5% neutropenia, 25,4% neutrofilia, 3% inversione della formula leucocitaria, 2,5% piastrinopenia, 6,6% trombocitosi, 6,6% eosinofilia, 20% ipergammaglobulinemia policlonale, 3,6% MGUS, 0,5% mieloma multiplo, 0,5 leucemia, 0,5% linfoma. Nel gruppo di pz-RA non in trattamento le AEm più frequenti erano anemia (21,4%), linfopenia (7,1%) e leucocitosi (4,8%). Dall'analisi di regressione binaria, unica variabile (tra sesso, manifestazioni extra-articolari, comorbidità, BMI, età, durata di malattia, terapia) associata alla presenza di AEm era la terapia. Di seguito sono riportati i gruppi di pz-RA con più alto rischio di sviluppare le diverse AEm. Anemia: MPD+MTX (OR: 7,3-95%CI: 3,1-17; $p=0,001$), MPD+bDMARDs (OR: 18,3, 95%CI: 3,6-91,2; $p=0,001$), MPD+MTX+bDMARDs (OR: 5,5, 95%CI: 1,4-21,6; $p=0,015$), b-DMARD (OR: 3,3, 95%CI: 1,6-9,3; $p=0,025$), MTX+b-DMARDs (OR: 9,1; 95%CI: 1,6-51,2; $p=0,012$). Leucopenia: MTX (OR: 41,5,

95%CI: 1,8-927; $p=0,019$). Leucocitosi: MPD (OR: 10,6, 95%CI: 2,8-39,9; $p=0,0001$), MPD+MTX (OR: 6,8, 95%CI: 2-23,7; $p=0,002$), MTX+bDMARDs (OR: 15, 95%CI: 2,4-90,9; $p=0,003$). Linfopenia: b-DMARDs (OR: 4,6, 95%CI: 1,2-17,3; $p=0,022$). Neutrofilia: MPD (OR: 3,5, 95%CI: 1,2-10,2; $p=0,02$), MPD+b-DMARDs (OR: 4,7, 95%CI: 1,2-17,5; $p=0,02$), MPD+MTX+b-DMARDs (OR: 4,4, 95%CI: 1-18,2; $p=0,039$). Inversione della formula leucocitaria: MTX (OR: 41,5, 95%CI: 1,8-927; $p=0,019$). Piastrinosi: MPD (OR: 9,5, 95%CI: 2,1-41,9; $p=0,003$). Eosinofilia: MPD+bDMARDs (OR: 8,2, 95%CI: 1-64,7; $p=0,046$), b-DMARDs (OR: 10,9, 95%CI: 1,8-65,1; $p=0,009$). Ipergammaglobulinemia: MPD (OR: 5,3, 95%CI: 1,8-15,8; $p=0,002$), MPD+MTX (OR: 2,8, 95%CI: 1-7,7; $p=0,038$), MPD+b-DMARDs (OR: 4,1, 95%CI: 1-16,6; $p=0,043$). MGUS: MPD (OR: 12,4, 95%CI: 1,2-126; $p=0,033$).

Conclusioni. In questo studio è confermata l'alta frequenza di anemia nei pz-RA, sia nel gruppo di pz non in trattamento che nei gruppi di pz in trattamento. La terapia con MPD sia in mono che combo sembrerebbe aumentare il rischio di leucocitosi, neutrofilia, piastrinosi e ipergammaglobulinemia. La terapia con b-DMARDs indurrebbe un aumento del rischio di linfopenia, verosimilmente dovuto all'azione immunomodulante. In particolare, la terapia con MTX sembra aumentare il rischio di sviluppare leucopenia e inversione della formula leucocitaria, verosimilmente dovuta all'azione mielo-soppressiva del MTX, invertendo la tendenza alla leucocitosi riscontrata nei pz-RA non in trattamento.

Keywords: Artrite, Anemia, bDMARDs.

P92-P112

SESSIONE POSTER 5

**ARTROSI E ARTRITI DA MICROCRISTALLI,
MALATTIE METABOLICHE DELLO SCHELETRO,
DOLORE CRONICO E FIBROMIALGIA**

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

THE UTILITY OF DUAL-ENERGY CT FOR THE DIAGNOSIS OF GOUT: PRELIMINARY FINDINGS

P092

M. Carotti¹, A. De Berardinis¹, L. Ceccarelli², M. Di Carlo², A. Giovagnoni¹, F. Salaffi²

¹Clinica di Radiologia, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale C. Urbani, Jesi

Objectives. Gout is a prevalent disease that results from urate crystal deposition. DECT for the identification of gout is an American College of Rheumatology (ACR)/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR) and Food and Drug Administration (FDA) approved technique and was offered as a diagnostic option for patients who presented in a tertian rheumatological centre with the clinical suspicion of gout with or without another inflammatory rheumatic disease. The aim of this study was to evaluate the diagnostic accuracy of DECT for detecting monosodium urate crystal deposits with reference to the clinical diagnosis of gout.

Methods. Fifty-one consecutive patients (39 men, 12 women; mean age 62 years) with clinically suspected gout were included in this case-control study. Differential diagnoses included particularly seronegative rheumatoid arthritis (RA), psoriatic arthritis (PSA), osteoarthritis and other crystal diseases such as chondrocalcinosis (CPPD) and hydroxyapatite deposition disease (HADD). DECT of five different joint areas (MTP joints, midfoot/ankle, knees, wrists and hands) were performed in all patients. Altogether, 510 joint areas were studied. Sensitivity and specificity of DECT for diagnosing gout was calculated against a final rheumatological diagnosis as a standard of reference (SOR) (1). Dual-energy acquisition on the third-generation dual-source scanner (Somatom Force, Siemens Healthineers, Forchheim) was set at was performed in dual-energy mode with tube potentials of 80 kV (tube A)

and 140 kV (tube B). All of the CT examinations were independently evaluated by two radiologists with respectively five (AB) and 20 (MC) years of experience in interpreting CT images when blinded to clinical or laboratory data. When there was a difference of opinion, a third radiologist with 30 years of experience (AG) was consulted.

Results. Eleven patient (27.5%) were finally diagnosed with gout. Sensitivity and specificity for diagnosis of gout were 83.6% and 89.5%, respectively. Positive likelihood ratio (LR+) was 7.97 (95% confidence interval: 5.91 to 11]. Urate crystals were detected most frequently in MTP1 joints (64.1%), any other toe joints (47.8%) and knees (42.4%). The volumetry of DECT computed a mean urate crystal deposit load of 1.8 cm³ (SD 6.9 cm³) (Figure 1). DECT was false-positive in three patients. One patient was diagnosed with CPPD, one with PSA and one with undifferentiated oligoarthritis.

Conclusion. DECT provides good diagnostic accuracy for detection of monosodium urate (MSU) deposits in patients with gout. This study shows that a protocol examining feet, knees, and hands provides a good overview on relevant anatomical structures and that it is feasible in clinical practice. Prospective studies are underway to validate our results and to evaluate the diagnostic yield of dual-energy CT for gout in a larger number of patients.

Keywords: DECT, Depositi di urato, Diagnosi.



Figure 1 - Volume rendered color-coded dual-energy image of hands/wrist, ankles/feet and knee showing urate deposits (depicted in green). Automated quantification of urate volume is displayed at the top of the image.

**LA PRESENZA DI TOFI È UN FATTORE PROGNOSTICO SFAVOREVOLE
DI ATTIVITÀ DI MALATTIA A 12 MESI NEI PAZIENTI CON DIAGNOSI DI GOTTA:
ANALISI PRELIMINARE DELLO STUDIO DI COORTE MULTICENTRICO ATTACK
(ACHIEVING IMPROVEMENT IN THE MANAGEMENT OF CRYSTAL-INDUCED ARTHRITIS)** **P093**

A. Zanetti¹, N. Ughi¹, M. Favero², P. Frallonardo², A. Hoxha², M. Lorenzin², M.A. Cimmino³, F. Ceccarelli⁴, C. Scirocco⁴, A. Ariani⁵, B. Raffener⁶, A. Di Matteo⁷, F. Salaffi⁷, A. Bortoluzzi⁸, F. Furini⁸, M. Manara⁹, A. Murgio⁹, S. Parisi¹⁰, A. Zoli¹¹, G. Carrara¹, C.A. Scirè¹, R. Ramonda²

¹Società Italiana di Reumatologia, Centro Studi, Milano; ²Università degli Studi di Padova; ³Università di Genova;

⁴Sapienza - Università di Roma; ⁵U.O. Medicina Interna e Reumatologia - Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma;

⁶Azienda Sanitaria dell'Alto Adige, Bolzano; ⁷Università Politecnica delle Marche, Ancona; ⁸A.O.U. Sant'Anna, Ferrara;

⁹ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ¹⁰A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino; ¹¹Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Il trattamento della gotta è ampiamente subottimale nella pratica clinica e non solo è assente una definizione univoca e auspicabilmente composita di remissione quale obiettivo del trattamento (1). Sono, inoltre, scarsamente noti e meritevoli di approfondimento i fattori associati allo stato di attività di malattia nel medio-lungo termine.

Materiali e Metodi. Nello studio ATTAck, promosso dalla Società Italiana di Reumatologia (SIR), di pazienti arruolati consecutivamente presso centri reumatologici per sospetta artrite acuta da microcristalli e con diagnosi clinica di gotta, sono stati valutati il Patient Acceptable Symptom State (PASS) riferito dal paziente in scala visuo-analogica (VAS, 0=non soddisfacente, 100=soddisfacente) a 0 e 12 mesi e lo score composito di attività di malattia denominato Gout Activity Score (GAS) calcolato sul numero di attacchi artrici, tofi, uricemia, VAS globale del paziente a 12 mesi (maggiore lo score, maggiore l'attività) (2, 3). È stata studiata l'associazione tra questi outcome e variabili demografiche, cliniche e terapeutiche al basale in modelli classici di regressione lineare uni- e multi-variata.

Risultati. Su un totale di 201 gottosi arruolati in 11 centri (diagnosi su liquido sinoviale nel 45%, età media 63±13 anni, 88% uomini, durata mediana di malattia 2.9 anni con range interquartile 0.7-9.4, tofi nel 26%, uricemia media 7.4±1.9 mg/dL, 85% con ipouricemizzante in atto o iniziato al basale), sono state eseguite, al termine del follow-up di 12 mesi, le visite di controllo in 113 (56%) pazienti. I valori medi di PASS, osservati rispettivamente al basale e al termine del

follow-up sono risultati 38±27 e 74±23, mentre il GAS a 12 mesi è risultato pari a 14±8. È stata osservata un'associazione significativa tra la presenza di tofi e PASS a 12 mesi (univariata -20.1, 95%CI-34.6,-5.7, p=0.007 e corretta per età, sesso, durata di malattia, uricemia <6 mg/dL, conta delle articolazioni dolenti e PASS basale -14.1, 95%CI-23.9,-4.3, p=0.005) e GAS a 12 mesi (univariata +4.3, 95%CI 0.8,7.8, p=0.017 e +4.7, 95%CI 1.2,8.2, p=0.01, e corretta per età, sesso, durata di malattia, uricemia <6 mg/dL, conta delle articolazioni dolenti). Non sono state osservate associazioni significative con indice di massa corporea, livelli di uricemia, la coesistenza di ipertensione arteriosa, diabete mellito, artrosi, e l'assunzione di colchicina, antiinfiammatori non steroidei, corticosteroidi e ipouricemizzanti.

Conclusioni. Questa analisi preliminare condotta su una coorte di pazienti gottosi con 12 mesi di follow-up mostra che la presenza di tofi al basale appare predittiva di elevata attività di malattia a 12 mesi con impatto sul percepito del paziente e sull'indice composito GAS, suggerendo un significato prognostico sfavorevole indipendente.

Bibliografia

1. Bardin T. Nat Rev Rheumatol. 2019.
2. Scirè CA. Arthritis Care Res. 2016.
3. Sandra PC. Rheumatology. 2019.

Keywords: Gotta, Attività di malattia, Fattori prognostici.

**COMORBIDITÀ REUMATOLOGICHE E NON REUMATOLOGICHE:
CONFRONTO TRA GOTTA E CONDRICALCINOSI****P094****S. Stefania, C. Rotondo, D. Cici, S. Berardi, L. Giardullo, N. Maruotti, R. Colia, N. Melillo, F. D'Onofrio,
A. Trotta, A. Mele, A. Corrado, F.P. Cantatore***U.O.C. Reumatologia Universitaria - Policlinico OO.RR Foggia*

Scopo del lavoro. Studi precedenti hanno evidenziato una più alta frequenza di malattie cardiovascolari, nefropatia cronica e sindrome metabolica nei pazienti (pz) con Gotta. L'iperparatiroidismo, l'emocromatosi, ipomagnesemia e le malattie endocrinologiche sono ampiamente descritte nei pz con condrocalcinosi (CC) Scopo del nostro lavoro è di caratterizzare le differenze delle comorbidity nei pz-CC e pz-Gotta.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 205 pz-CC e 27 pz-Gotta, di età media di 69±11 anni. Per ciascun paziente è stata valutata la presenza di comorbidity reumatologiche, malattie autoimmuni non reumatologiche (tiroidite, gastrite, piastrinopenia, ecc.), malattie cardiovascolari, diabete mellito, dislipidemia, patologie ossee, alterazioni del metabolismo fosfo-calcico, neoplasie. I risultati sono espressi come media±DS. La normalità della distribuzione dei dati è stata verificata con il test di Kolmogorov-Smirnov. Il confronto tra gruppi di pazienti è stato effettuato con test t-Student. Il chi quadrato di Pearson e il Fisher's exact test, seguiti dal test-Z, sono stati usati per confrontare le variabili categoriali e le percentuali. È stato considerato significativo un valore di $p < 0,05$.

Risultati. La CC è stata riscontrata più spesso nei soggetti di sesso femminile (62,4% vs 14,8% GT, $p=0,0001$) mentre la Gotta era più frequente negli uomini (85,2% vs 37% CC, $p=0,0001$). I pz-CC avevano un'età più avanzata alla diagnosi rispetto ai pz-Gotta (70,64±10,4 vs 59,7±15,5, $p=0,0001$). Nei pz-Gotta rispetto ai pz-CC è stata osservata una più alta frequenza di artriti settiche (7% vs 0,5%, $p=0,037$), iperferitinemia (41% vs 18%, $p=0,038$), ipovitaminosi D (89% vs

60%, $p=0,029$), aumento della fosfatasi alcalina (26% vs 9%, $p=0,043$), ipomagnesemia (11% vs 1,5%) e ipocalciuria (78% vs 49%).

Nei pz-Gotta sono stati osservati più alti livelli di ferritinemia (294±236 vs 149±171, $p=0,0001$), fosfatasi alcalina (120±89 vs 77±31; $p=0,0001$), fosfaturia 24 h (644±497 vs 498±263, $p=0,029$), trigliceridi (172±65 vs 128±60, $p=0,001$). Inoltre, i pz-Gotta presentavano più bassi livelli di vitamina D (16±7 vs 23±15, $p=0,022$), magnesemia (1,6±0,41 vs 1,9±0,2, $p=0,003$) e calciuria 24 h (54±51 vs 108±97, $p=0,007$).

È stato riscontrato un trend a una maggiore frequenza di artrite reumatoide (7% vs 0%, $p=0,165$), di connettiviti (13% vs 7%), polimialgia reumatica (7% vs 0%, $p=0,165$) nei pz-CC rispetto ai pz-Gotta. Nei pz-Gotta è stata osservata una maggiore frequenza di neuropatie da compressione (11% vs 4%, $p=0,125$) rispetto ai pz-CC.

Non sono state rilevate differenze tra pz-CC e pz-Gotta nella frequenza di artrite psoriasica, artrosi, DISH, Morbo di Paget e osteoporosi.

Conclusioni. I pz-Gotta sembrano presentare più comorbidity dei pz-CC, uno stato di infiammazione più severo, alterazioni del metabolismo fosfo-calcico e maggiore prevalenza di artriti settiche. La tendenza ad una più alta frequenza di polimialgia reumatica nei pz-CC e neuropatie da compressione nei pz-Gotta andrebbe confermata su campioni più ampi.

Keywords: *Gotta, Condrocalcinosi, Comorbidity.*

L'IMAGING NELLA MALATTIA DA DEPOSITO DI PIROFOSFATO DI CALCIO: IL VALORE DIAGNOSTICO DELL'ECOGRAFIA E DELLA RADIOGRAFIA. REVIEW SISTEMATICA DELLA LETTERATURA E METANALISI. P095

E. Cipolletta¹, G. Filippou², C.A. Scirè², A. Di Matteo¹, J. Di Battista¹, F. Salaffi¹, W. Grassi¹, E. Filippucci¹
¹Università Politecnica delle Marche, Ancona; ²Università di Ferrara e Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna di Cona, Ferrara

Scopo del lavoro. Esaminare l'accuratezza della radiografia e dell'ecografia nella diagnosi della malattia da deposito di pirofosfato di calcio (CPPD) attraverso la rassegna sistematica della letteratura e la metanalisi degli studi in cui la radiografia e/o l'ecografia erano considerate 'test indice' e l'analisi del liquido sinoviale (SFA), l'analisi istologica (I)

e i criteri classificativi di Ryan-McCarthy come 'test di riferimento'.
Materiali e Metodi. I database PubMed, Embase e Cochrane sono stati esplorati dal gennaio 1970 al maggio 2020. Sono stati valutati, inoltre, gli abstract presentati negli ultimi due congressi EULAR ed ACR.

Tabella I - Accuratezza diagnostica di radiografia ed ecografia nella identificazione di depositi di pirofosfato di calcio a livello del ginocchio utilizzando l'analisi del liquido sinoviale (A), l'analisi istologica (B) e i criteri classificativi (C) come test di riferimento.

	Autori	Anno	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
A	Radiografia					
	Holmerson P.B. et al.	1986	0.65 (0.44-0.83)	0.94 (0.80-0.99)	0.90 (0.67-0.99)	0.78 (0.62-0.89)
	Frediani E. et al.	2005	0.82 (0.46-0.98)	1.0 (0.75-1.0)	1.0 (0.66-1.0)	0.87 (0.60-0.98)
	Martinez-Sanchez A. et al.	2005	0.93 (0.85-0.98)	NR	NR	NR
	Barakova V.G. et al.	2012	0.52 (0.31-0.72)	NR	NR	NR
	Ellobon S.A. et al.	2012	0.19 (0.04-0.28)	1.0 (0.85-1.0)	1.0 (0.48-1.0)	0.40 (0.27-0.54)
	Ottaviani S. et al.	2015	0.64 (0.43-0.82)	1.0 (0.87-1.0)	1.0 (0.79-1.0)	0.74 (0.57-0.88)
	Rufo S. et al.	2016	0.40 (0.16-0.68)	0.88 (0.72-0.92)	0.88 (0.75-0.95)	0.85 (0.74-0.93)
	Taniguchi H. et al.	2016	0.44 (0.14-0.75)	1.0 (0.79-1.0)	1.0 (0.40-1.0)	0.76 (0.58-0.92)
	Lee K.A. et al.	2019	0.44 (0.29-0.60)	0.97 (0.92-0.99)	0.83 (0.61-0.95)	0.84 (0.77-0.90)
	Risultati		0.59 (0.51-0.64)	0.95 (0.92-0.97)	0.81 (0.71-0.90)	0.76 (0.71-0.80)
	Ecografia					
	Frediani E. et al.	2005	0.82 (0.48-0.98)	1.0 (0.75-1.0)	1.0 (0.69-1.0)	0.91 (0.66-1.0)
	Filippou G. et al.	2007	0.87 (0.60-0.98)	0.96 (0.82-1.0)	0.93 (0.66-1.0)	0.93 (0.77-0.99)
	Barakova V.G. et al.	2012	1.0 (0.86-1.0)	NR	NR	NR
	Ellobon S.A. et al.	2012	0.84 (0.69-0.94)	1.0 (0.85-1.0)	1.0 (0.89-1.0)	0.79 (0.58-0.92)
	Gutierrez M. et al.	2014	0.91 (0.82-0.96)	1.0 (0.96-1.0)	1.0 (0.95-1.0)	0.92 (0.85-0.97)
	Ottaviani S. et al.	2015	1.0 (0.86-1.0)	0.92 (0.75-0.99)	0.93 (0.76-0.99)	1.0 (0.86-1.0)
Filippou G. et al.	2016	0.78 (0.52-0.94)	1.0 (0.79-1.0)	1.0 (0.77-1.0)	0.79 (0.54-0.94)	
Rufo S. et al.	2016	0.60 (0.32-0.84)	0.97 (0.89-1.0)	0.82 (0.48-0.98)	0.91 (0.81-0.97)	
Lee K.A. et al.	2019	0.70 (0.54-0.83)	0.79 (0.71-0.85)	0.52 (0.38-0.65)	0.89 (0.82-0.94)	
Risultati		0.85 (0.80-0.88)	0.91 (0.88-0.94)	0.86 (0.81-0.90)	0.90 (0.86-0.93)	
B	Radiografia					
	Filippou G. et al.	2016	0.75 (0.51-0.91)	0.93 (0.66-1.0)	0.94 (0.78-1.0)	0.72 (0.48-0.88)
	Ecografia					
	Filippou G. et al.	2016	0.96 (0.80-1.0)	0.88 (0.62-0.98)	0.93 (0.76-0.99)	0.93 (0.88-1.0)
	Filippou G. et al.	2020	0.91 (0.76-0.98)	0.59 (0.41-0.75)	0.69 (0.53-0.82)	0.87 (0.66-0.97)
Risultati		0.93 (0.84-0.98)	0.68 (0.53-0.81)	0.73 (0.66-0.81)	0.85 (0.75-0.93)	
C	Ecografia					
	Filippou E. et al.	2009	0.69 (0.54-0.81)	0.88 (0.92-1.0)	0.94 (0.81-0.99)	0.85 (0.76-0.92)
	Filippou G. et al.	2011	0.86 (0.87-1.0)			

Legenda. NPV: valore predittivo negativo, NR: non riportato, PPV: valore predittivo positivo. I valori tra parentesi si riferiscono all'intervallo di confidenza al 95%.

Tabella II - Accuratezza diagnostica di radiografia ed ecografia nella identificazione di depositi di pirofosfato di calcio a livello di altre sedi diverse di ginocchio.

	Autori	Anno	Sensibilità	Specificità	PPV	NPV
Polo	Radiografia					
	Resnick D. et al.	1974	0.50 (0.26-0.74)	NR	NR	NR
	Utzinger P.D. et al.	1975	0.50 (0.26-0.74)	NR	NR	NR
	Di Matteo A. et al.	2017	0.86 (0.71-0.95)	0.94 (0.83-0.99)	0.91 (0.76-0.98)	0.90 (0.78-0.97)
	Fornes M. et al.	2019	0.53 (0.35-0.71)	1.0 (0.87-1.0)	1.0 (0.81-1.0)	0.63 (0.47-0.78)
	Cipolletta E. et al.	2020	0.72 (0.26-0.74)	1.0 (0.91-1.0)	1.0 (0.92-1.0)	0.70 (0.56-0.81)
	Risultati		0.67 (0.59-0.74)	0.97 (0.92-0.99)	0.97 (0.91-0.99)	0.75 (0.67-0.82)
	Ecografia					
	Ellobon S.A. et al.	2012	0.58 (0.38-0.74)	1.0 (0.88-1.0)	1.0 (0.82-1.0)	0.67 (0.51-0.80)
	Filippou G. et al.	2013	0.88 (0.74-0.96)	NR	NR	NR
	Di Matteo A. et al.	2017	0.92 (0.78-0.98)	0.81 (0.67-0.91)	0.79 (0.63-0.90)	0.93 (0.81-0.99)
	Fornes M. et al.	2017	0.94 (0.78-0.99)	0.85 (0.65-0.96)	0.88 (0.73-0.97)	0.92 (0.73-0.99)
	Cipolletta E. et al.	2020	0.95 (0.86-0.99)	0.85 (0.70-0.94)	0.91 (0.81-0.97)	0.92 (0.78-0.98)
	Risultati		0.87 (0.81-0.91)	0.87 (0.80-0.92)	0.88 (0.81-0.93)	0.85 (0.78-0.90)
	Tendine di Achille	Radiografia				
Gerster J.C. et al.		1977	0.10 (0.03-0.21)	1.0 (0.93-1.0)	1.0 (0.48-1.0)	0.81 (0.73-0.87)
Folberti P. et al.		2004	0.53 (0.39-0.66)	1.0 (0.91-1.0)	1.0 (0.89-1.0)	0.53 (0.42-0.63)
Risultati			0.35 (0.26-0.45)	1.0 (0.98-1.0)	1.0 (0.91-1.0)	0.68 (0.62-0.74)
Ecografia						
Folberti P. et al.		2004	0.58 (0.44-0.71)	1.0 (0.96-1.0)	1.0 (0.89-1.0)	0.81 (0.73-0.87)
Ellobon S.A. et al.		2012	0.58 (0.41-0.74)	1.0 (0.85-1.0)	1.0 (0.85-1.0)	0.58 (0.41-0.74)
Filippou G. et al.		2013	0.55 (0.39-0.70)	NR	NR	NR
Risultati			0.57 (0.48-0.65)	1.0 (0.97-1.0)	1.0 (0.94-1.0)	0.75 (0.70-0.82)
Fascia plantare		Radiografia				
	Gerster J.C. et al.	1977	0.02 (0.00-0.10)	1.0 (0.93-1.0)	1.0 (0.30-1.0)	0.51 (0.41-0.61)
	Folberti P. et al.	2004	0.16 (0.08-0.28)	0.99 (0.95-1.0)	0.90 (0.56-0.91)	0.67 (0.59-0.75)
	Risultati		0.09 (0.05-0.16)	1.0 (0.98-1.0)	0.91 (0.59-1.0)	0.60 (0.54-0.67)
	Ecografia					
	Folberti P. et al.	2004	0.18 (0.08-0.28)	0.99 (0.95-1.0)	0.99 (0.95-1.0)	0.67 (0.59-0.75)
Ellobon S.A. et al.	2012	0.18 (0.09-0.31)	1.0 (0.85-1.0)	1.0 (0.85-1.0)	0.41 (0.28-0.55)	
Filippou G. et al.	2013	0.29 (0.14-0.42)	NR	NR	NR	
Risultati		0.19 (0.11-0.27)	0.99 (0.96-1.0)	0.99 (0.96-1.0)	0.60 (0.51-0.67)	
Anca	Radiografia					
	Di Matteo A. et al.	2019	0.86 (0.73-0.94)	0.90 (0.76-0.97)	0.92 (0.80-0.98)	0.84 (0.69-0.93)
Ecografia						
Di Matteo A. et al.	2019	0.90 (0.78-0.97)	0.85 (0.70-0.94)	0.88 (0.76-0.96)	0.87 (0.73-0.96)	
Spalla	Ecografia					
	Filippucci E. et al.	2013	0.15 (0.06-0.29)	0.95 (0.84-0.99)	0.78 (0.60-0.97)	0.51 (0.39-0.62)
AC	Ecografia					
	Filippucci E. et al.	2013	0.41 (0.27-0.57)	0.81 (0.66-0.91)	0.70 (0.50-0.86)	0.56 (0.42-0.69)
	Ottaviani S. et al.	2020	0.92 (0.78-0.99)	0.88 (0.77-0.96)	0.79 (0.60-0.92)	0.96 (0.85-1.0)
Risultati		0.59 (0.47-0.71)	0.85 (0.76-0.91)	0.75 (0.62-0.86)	0.73 (0.63-0.81)	

Legenda. AC: artrosinomia acromioclaviculare, NPV: valore predittivo negativo, NR: non riportato, PPV: valore predittivo positivo. I valori tra parentesi si riferiscono all'intervallo di confidenza al 95%.

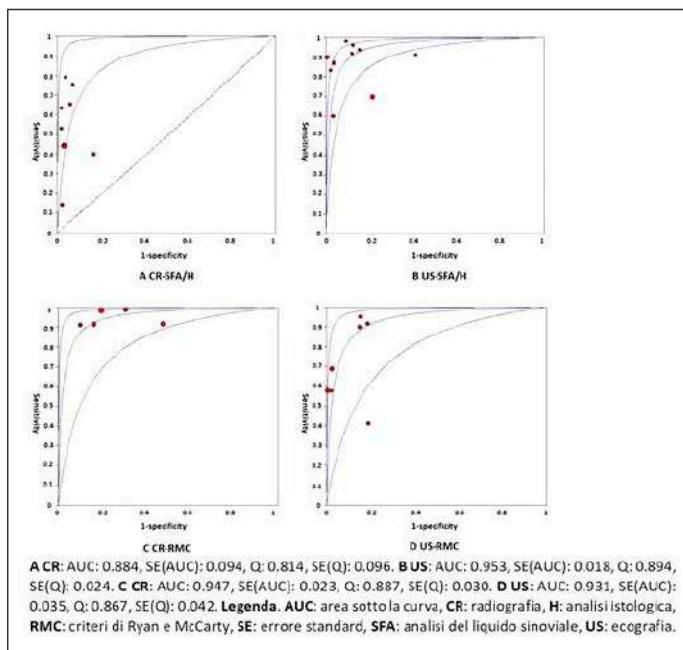


Figura 1 - Curve ROC che mostrano l'accuratezza diagnostica di radiografia ed ecografia nella identificazione di depositi di pirofosfato di calcio utilizzando come test di riferimento l'analisi del liquido sinoviale o l'analisi istologica (A-B) e i criteri classificativi (C-D).

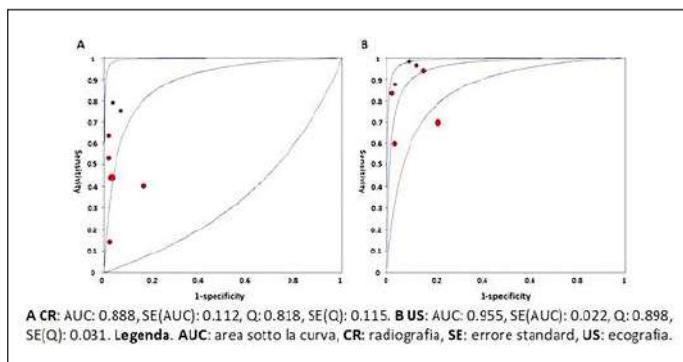


Figura 2 - Curve ROC che mostrano l'accuratezza diagnostica di radiografia ed ecografia nella identificazione di depositi di pirofosfato di calcio utilizzando l'analisi del liquido sinoviale o l'analisi istologica come test di riferimento.

Per ogni studio sono stati estratti i dati necessari a costruire una tabella 2x2 della accuratezza diagnostica della radiografia e/o dell'ecografia a livello della singola articolazione.

Sensibilità, specificità, valore predittivo positivo e negativo sono stati calcolati per ogni studio. Analisi per sottogruppi sono state effettuate in funzione dei diversi siti anatomici e dei diversi test di riferimento.

Risultati. 26 studi ed un totale di 1230 soggetti esaminati con radiografia (610 pazienti con CPPD e 620 controlli) e 1707 esaminati con ecografia (821 pazienti con CPPD e 886 controlli) sono stati inclusi nella review sistematica della letteratura. Le tabelle I e II mostrano l'accuratezza diagnostica dei singoli studi nelle diverse sedi anatomiche. Sia la radiografia che l'ecografia hanno mostrato una eccellente accuratezza nella diagnosi di CPPD utilizzando la SFA/I come test di riferimento [area sotto la curva (AUC) della radiografia=0.888 e AUC dell'ecografia=0.955] (Figura 2). Le performance ecografiche sono risultate significativamente superiori a quelle della radiografia convenzionale ($p<0.01$), infatti, l'ecografia ha mostrato una sensibilità più alta (0.85 vs 0.47) della radiografia e una specificità simile (0.87 vs 0.95). Una discreta eterogeneità tra gli studi è stata osservata considerando i diversi test di riferimento. Infatti, l'analisi per sottogruppi ha mostrato una variazione significativa dell'accuratezza diagnostica della radiografia, ma non dell'ecografia utilizzando i criteri classificativi o SFA/I come test di riferimento (AUC della radiografia: 0.947 vs 0.884, $p=0.01$) (AUC dell'ecografia: 0.931 vs 0.953, $p=0.09$) (Figura 1).

La gran parte degli studi (80.8%) ha evidenziato un basso rischio di bias nella gran parte dei domini del QUADAS.

Conclusioni. I nostri risultati supportano l'accuratezza di radiografia ed ecografia nella diagnosi di CPPD. Dal momento che l'ecografia consente di effettuare un esame privo di radiazioni, facilmente ripetibile, multi-planare e multi-target e di valutare simultaneamente i rilievi indicativi di flogosi e di depositi microcristallini, essa andrebbe considerata la metodica di imaging di prima scelta nell'iter diagnostico del paziente con sospetto clinico di CPPD in diverse sedi anatomiche in considerazione della sua più elevata sensibilità e comparabile specificità rispetto alla radiografia.

Keywords: Review sistematica, CPPD, Imaging diagnostico.

PSOUT. ASSOCIAZIONE GOTTA E ARTRITE PSORIASICA. UNA NUOVA ENTITÀ CLINICA?

P096

L. Punzi¹, L. Bernardi¹, R. Felten², F. Caso³, L. Messer², L. Costa³, J. Sibilia², R. Scarpa³, C. Bernardi¹

¹U.O. di Reumatologia-Centro per la Gotta e le Osteoartropatie Metaboliche, Venezia; ²Service de Rhumatologie Universite, Strasbourg, France; ³U.O.C. di Reumatologia - Università di Studi Federico II, Napoli

Scopo del lavoro. Evidenze sempre più numerose dimostrano come sia la gotta che l'iperuricemia, suo pre-requisito fondamentale, si associno a numerose comorbidità, alcune delle quali possono anche essere reumatologiche. Fra queste, l'associazione più frequente è quella con l'artrite psoriasica, così intrigante da configurare aspetti da entità clinica autonoma, tanto che alcuni autori hanno recentemente proposto di denominarla PSOUT (psoriatic arthritis and gout) (1).

Materiale e Metodi. Allo scopo di verificare la proponibilità del termine PSOUT, abbiamo retrospettivamente analizzato le caratteristiche cliniche di 100 pazienti consecutivi affetti da gotta seguiti presso i nostri ambulatori, tutti con diagnosi effettuata mediante il ritrovamento di cristalli di urato monosodico nel liquido sinoviale. Nove di questi pazienti avevano anche un'artrite psoriasica, diagnosticata secondo i criteri CASPAR. In tutti i pazienti con artrite psoriasica è stata eseguita la tipizzazione genetica HLA loci B, C, DR, DQ.

Risultati. L'età media dei pazienti era 53,5 anni (range 36-63 anni), 8 di sesso maschile. Per ciò che concerne le caratteristi-

che cliniche, 3 pazienti presentavano una poliartrite (una con anti-CCP+), tutti avevano impegno del piede e 4 impegno della spalla. In tutti questi pazienti è stato effettuato l'esame del liquido sinoviale con presenza di cristalli di urato. Tra le altre caratteristiche più rilevanti, l'alta presenza di dattilite (6/9), di periostite dell'alluce (4/9) e di onicopatia dei piedi; in effetti tutti presentavano un'onicopatia degli alluci. Solo 3 pazienti non presentavano familiarità, tutti i pazienti avevano una predisposizione HLA per psoriasi/artrite psoriasica.

Conclusioni. Il nostro studio, sebbene preliminare, conferma l'appropriatezza della proposta del termine PSOUT, che merita di essere approfondita con uno studio più approfondito, su una casistica più numerosa.

Bibliografia

1. Felten R, et al. At the crossroads of gout and psoriatic arthritis: "Psout". Clin Rheumatol. 2020; 39: 1415-20.

Keywords: Gotta, Artrite psoriasica, Artriti microcristalline.

EFFICACIA DEL SIERO AUTOLOGO CONDIZIONATO NEL TRATTAMENTO DELL'OSTEOARTROSI SECONDARIA AD ARTRITE REUMATOIDE

P097

S. Parisi¹, M.C. Ditto¹, A. Finucci¹, A. Laganà¹, C.L. Peroni¹, C. Centanaro Di Vittorio¹, R. Degiovanni¹, E. Fusaro¹
A.O.U. Città della Salute e della Scienza di Torino

Scopo. Il ginocchio è una delle principali articolazioni interessate nell'osteoartrosi (OA) e pertanto porta molti pazienti a sottoporsi a trattamenti con infiltrazioni di acido ialuronico, glucocorticoidi (GC) e recentemente di emocomponenti (EC). Molti pazienti con artrite reumatoide (AR) sono affetti da OA secondaria del ginocchio e spesso non rispondono ai trattamenti standard. Nel caso dell'AR, è noto che diverse citochine infiammatorie, come l'interleuchina-1 (IL-1), sono tra i mediatori eziopatogenetici principali il cui ruolo è stato ampiamente confermato in contesti clinici. Grazie alla sua azione antinfiammatoria mediata da IL-1, negli ultimi anni un EC, il siero autologo condizionato (SAC) sembra essere molto promettente nel trattamento dell'OA, dimostrando efficacia e sicurezza in studi randomizzati controllati. Il SAC, contenente citochine antinfiammatorie endogene tra cui IL-1RA e vari fattori di crescita, potrebbe ridurre il dolore e aumentare la funzionalità e la mobilità nell'OA del ginocchio.

Abbiamo confrontato l'efficacia e la sicurezza del trattamento tra infiltrazioni ecoguidate di SAC e di GC nell'OA del ginocchio secondaria all'AR.

Materiali. Abbiamo valutato una coorte di pazienti affetti da OA del ginocchio secondaria ad AR secondo i criteri ACR, grado 2-3 della classificazione di Kellgren-Lawrence (K-L). Gruppo A: pazienti trattati con glucocorticoidi (3 infiltrazioni ecoguidate di triamcinolone acetone 40 mg, a una settimana di distanza).

Gruppo B: pazienti trattati con SAC (3 infiltrazioni ecoguidate di Orthokine, a una settimana di distanza).

Tutti i pazienti sono stati monitorati per 3 mesi, valutando:

- dolore soggettivo usando la scala analogica visiva di 10 cm/VAS;
- dolore, rigidità e funzionalità utilizzando Western Ontario e McMaster University Arthritis Index-WOMAC;
- valutazione mediante ecografia (US) dell'interessamento sinoviale secondo la scala di grigi e il segnale Power Doppler (PD).

Risultati. Abbiamo valutato 25 pazienti (GrA: 12; GrB 13) affetti da OA (donne: 76,3%) la cui età media era di 67,4 anni ($\pm 5,1$). Tutti i soggetti arruolati hanno mostrato un miglioramento del dolore 3 mesi dopo il trattamento, in particolare il GrB (GrA: 42,5% - GrB: 57,8% $p=0,005$, Fig. 1). Il WOMAC si è rivelato significativamente migliore rispetto al basale nel GrB [56,0% (IC 95%: 54,6-60,8) a 73,6 (IC 95%: 68,3-75,1 - $p=0,001$)]. Il miglioramento del punteggio totale WOMAC è stato maggiore in pazienti con un grado 2 di K-L (valore $p=0,026$) Il segnale PD è migliorato nel GrB (valore $p=0,001$, Fig. 2) 3 mesi dopo il trattamento.

Conclusioni. Combinato con il suo profilo di sicurezza favorevole, il SAC sembra essere un trattamento più efficace dei GC e potrebbe migliorare la qualità della vita nei pazienti con OA del ginocchio secondaria ad AR. Il SAC ha il potenziale per offrire un approccio alternativo e condroprotettivo al trattamento del dolore e della funzionalità nei pazienti con OA sintomatica del ginocchio.

Keywords: IL-1, Emocomponenti, Siero autologo condizionato.

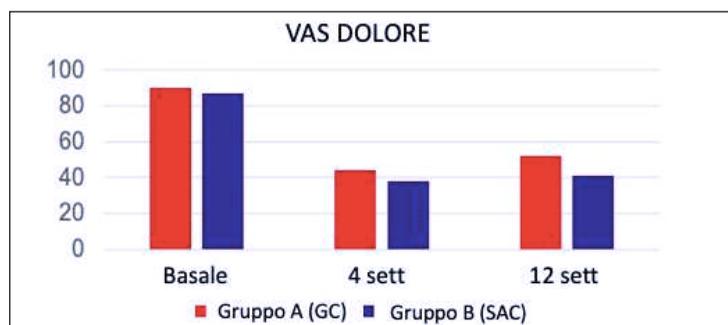


Figura 1 - Media della VAS tra due gruppi, dal basale alla fine del trattamento.



Figura 2 - Media del US PD tra due gruppi, dal basale alla fine del trattamento.

CLODRONATO INTRAMUSCOLARE NEL TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE DELL'OSTEOARTROSI DI GINOCCHIO SINTOMATICA. UNO STUDIO RANDOMIZZATO CONTROLLATO. P098

E. Conticini¹, C. Toscano¹, P. Falsetti¹, A. Nicosia¹, S. Pierguidi¹, A. Migliore², S. Giannotti³, L. Cantarini¹, B. Frediani¹

¹Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Siena; ²Ospedale San Pietro Fatebenefratelli, U.O.C. Reumatologia, Roma;

³Università degli Studi di Siena, U.O.C. Ortopedia e Traumatologia, Siena

Scopo del lavoro. Il Clodronato è un non-amino-bisfosfonato ampiamente utilizzato per il trattamento di molte patologie dell'apparato muscolo-scheletrico. L'obiettivo del nostro studio è stato valutare la sua efficacia nel ridurre dolore e edema osseo in pazienti affetti da osteoartrosi del ginocchio.

Materiali e Metodi. In totale, sono stati inclusi 74 pazienti osteoporotici di età superiore a 40 anni affetti da osteoartrosi del ginocchio sintomatica con score Kellgren-Lawrence ≥ 2 ed evidenza di edema osseo di diametro $\geq 0,5$ cm. I pazienti sono stati randomizzati in due gruppi paralleli. Il gruppo 1 è stato trattato con Clodronato 200 mg/die i.m. per 15 giorni e poi una volta a settimana per i successivi 11,5 mesi; il gruppo 2 è stato trattato con Clodronato 200 mg/die i.m. per 15 giorni e poi una volta a settimana per i successivi 2,5 mesi. Non è stata permessa l'assunzione di analgesici, ad eccezione del paracetamolo, durante il periodo di osservazione. Il dolore espresso con scala visuo-analogica (VAS) è stato valutato al baseline (T0) e poi dopo 30 giorni (T1), 3 mesi (T2), 6 mesi (T3), 9 mesi (T4) e 12 mesi (T5, termine dello studio). Sono stati valutati, come end-point secondari, anche la funzionalità dell'articolazione mediante il questionario Western Ontario

and McMaster University Osteoarthritis Index (WOMAC) e l'uso di paracetamolo (T0, T1, T2, T3, T4 e T5), nonché le modifiche dell'estensione dell'edema osseo mediante il Whole Organ Magnetic Resonance Imaging Score (WORMS) a T0, T2 e T5.

Risultati. Entrambi i gruppi hanno evidenziato una significativa riduzione della VAS a tre mesi. Il gruppo 1 ha riportato un'ulteriore riduzione della VAS alle successive misurazioni, mentre nei pazienti del gruppo 2 essa è progressivamente aumentata. Il dolore, la rigidità e la funzionalità articolare hanno mostrato lo stesso trend, così come l'estensione dell'edema osseo valutato con la WORMS e l'uso di paracetamolo.

Conclusioni. Il nostro studio evidenzia che la somministrazione intramuscolare di Clodronato ad una dose terapeutica, seguita da una dose di mantenimento, è efficace nel management dell'osteoartrosi sintomatica del ginocchio, migliorando la funzionalità articolare e riducendo dolore e edema osseo. Un trattamento prolungato aumenta l'efficacia a lungo termine, rispetto ad uno schema terapeutico di minore durata.

Keywords: Osteoartrosi, Edema osseo, Clodronato.

THE EFFECT OF TERIPARATIDE TREATMENT ON THE RISK OF CLINICAL FRAGILITY FRACTURES IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH OSTEOPOROSIS: RESULTS FROM THE ASIAN AND LATIN AMERICA FRACTURE OBSERVATIONAL STUDY (ALAFOS)

P099

H. Yang¹, N. Al Ali², L. Altan³, J. Borges⁴, A. Brnabic⁵, N. Casas⁶, C.H. Chen⁷, A. Elsalrawy⁸, S. Gurbuz⁵, S. Ish-Shalom⁹, S. Lim¹⁰, F. Marin⁵, T. Moll⁵, I. Pavo⁵, S. Florez⁵, E. Filippi¹¹

¹Department of Orthopedics, The First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, People's Republic of China; ²Endocrinology Unit, Amiri Hospital, MOH, Kuwait; ³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Uluda University School of Medicine, Bursa, Turkey; ⁴Faculty of Medicine, Universidade Católica de Brasília, Brasília, Brazil; ⁵Eli Lilly and Company, Indianapolis, IN, USA; ⁶Riesgo de Fractura CAYRE, Bogotá, Colombia; ⁷Department of Orthopedics and Orthopedic Research Center, Kaohsiung Municipal Ta-Tung Hospital and Kaohsiung Medical Un, Kaohsiung City, Taiwan; ⁸Department of Trauma and Orthopedic Surgery, Al Noor Specialized Hospital, Makka, Saudi Arabia; ⁹Lin Endocrine Research Center, Haifa, Israel; ¹⁰Department of Orthopedic Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, South Korea; ¹¹Presenting on behalf of the authors

Purpose. To evaluate new clinical vertebral and nonvertebral fragility fractures in relation to time on teriparatide therapy, up to 24 months, in real-world clinical practice.

Methods. Prospective, site-based, observational study in postmenopausal women with osteoporosis from 20 countries across Asia, Latin America, the Middle East, and Russia. Teriparatide was initiated according to local prescription practices. Fractures were collected at each follow-up visit. Generalized linear models, adjusted for clinically relevant baseline covariates, were used to assess the rate of patients with one or multiple fractures over 6-month intervals. Odds ratios (OR), incident rate ratios (IRR), and 95% confidence intervals (95% CI) are presented.

Results. In total, 3098 postmenopausal patients (mean [SD] age 72.4 [10.4] years) recruited at 152 sites were analyzed. At baseline, 63.2% had at least one pre-existing osteoporotic fracture, with 28.8% having 2. Mean (SD) bone mineral density T-scores at baseline were -3.07 (1.39) and -2.59 (1.05) at the lumbar spine and femoral neck, respectively. For those 3054 patients who started teriparatide therapy, median treatment duration was 18.7 months, and treatment adherence at

12, 18 and 24 months was 68.2%, 53.5% and 31.0%, respectively. Over the 24-months, 111 patients (3.6%) sustained 126 clinical fractures (2.98 fractures/100 patient-years; 39 vertebral and 87 nonvertebral, including 25 hip fractures). Of these 111 patients, 97 sustained a single fracture while 13 patients sustained 2 fractures and 1 patient 3 fractures. In the adjusted analyses, compared with the first 6-month treatment period, the rate of new clinical fragility fractures decreased by 37% (IRR 0.63; 95% CI: 0.40-0.99; p=0.0434), 64% (IRR 0.36; 95% CI: 0.20-0.65; p<.001) and 53% (IRR 0.47; 95% CI: 0.24-0.92; p=0.0274) during the >6-12, >12-18 and >18-24-month treatment periods, respectively. After adjustments, odds of first fracture was also statistically significantly reduced at every time period compared with the first 6 months (Table 1). Similar results were obtained in the unadjusted analyses.

Conclusions. Results from this observational study suggest that postmenopausal women with osteoporosis, treated with teriparatide up to 24 months in standard clinical practice across a broad geographic area, experience a greater reduction of osteoporotic fractures over time.

Table 1 - Risk of first incident clinical fracture in relation to time on treatment with teriparatide.

Observational period (months)	Number of patients	Total number of fractures	Fracture rate per 100 patient years	Patients with ≥1 fracture, n (%) ^a	Odds Ratio vs. 0-6 months (95% CI)	p value
Adjusted						
0-6	3054	65	4.81	60 (2.0)	-	-
>6-12	2410	33	2.95	29 (1.2)	0.62 (0.39-0.96)	0.0321
>12-18	2072	15	1.62	14 (0.7)	0.35 (0.20-0.63)	0.0004
>18-24	1616	13	1.92	11 (0.7)	0.39 (0.20-0.73)	0.0036

^aAdjusted model by age, body mass index, ethnicity, geographic region, tobacco use, prior use of osteoporosis medications or patient support program, and history of fragility fractures after age 40, glucocorticoid-induced osteoporosis, diabetes (type I or II) or number of falls in the past year

SINDROME DI FANCONI TENOFOVIR-INDOTTA: UN CASO DI OSTEOMALACIA IPOFOSFATEMICA E OSTEONECROSI IN CORSO DI INFEZIONE CRONICA DA HBV P100

S. Sciacca, A. Trotta, D. Cici, C. Rotondo, A. Corrado, F.P. Cantatore

Polliclinico OO.RR, Foggia

Scopo del lavoro. Il Tenofovir disoproxil fumarato (TDF) è un profarmaco del tenofovir, un analogo nucleosidico inibitore della trascrittasi inversa, attualmente utilizzato nel trattamento di infezioni da virus da immunodeficienza umana (HIV) ed epatite B (HBV). Negli ultimi anni numerosi casi di nefrotossicità tenofovir-indotta sono stati descritti, soprattutto in pazienti affetti da HIV, con particolare riferimento alla necrosi tubulare acuta e alla sindrome di Fanconi. Quest'ultima è nota tra le cause di osteomalacia e aumentato rischio di fratture.

Materiali e Metodi. Donna di 44 anni affetta da infezione cronica da HBV da 26 anni e in trattamento con TDF da 3 anni. In anamnesi progressiva coxalgia, dorso-lombalgia, gonalgia a carattere meccanico esordite due anni prima quando si poneva diagnosi di osteonecrosi bilaterale della testa del femore, trattata con clodronato 200 mg intramuscolo ogni due settimane per 18 mesi e artroprotesi bilaterale d'anca. Progressivo peggioramento delle artromialgie, diffuse poi anche a carico di piedi e ginocchia sino a impotenza funzionale e deambulazione inefficace. Precedenti diagnosi di spondiloartrite e fibromialgia non responsive a trattamento con csDMARDs e bDMARDs. Ai radiogrammi riscontro di rimaneggiamenti ossei e fratture multiple a livello di coste, rachide, ginocchia, articolazioni tibio-tarsiche, metacarpi, metatarsi. Quadro densitometrico di osteoporosi. Agli esami di laboratorio aumen-

to della fosfatasi alcalina, glicosuria, proteine urinarie 638 mg/24 h, riduzione elettroliti urinari, fosforo 2 mg/dl, vit D 49.7 ng/dl, beta-2 microglobulina sierica 3.19 mg/dl.

Risultati. Il quadro clinico e le indagini effettuate hanno condotto alla diagnosi di osteomalacia ipofosfatemica fratturativa secondaria a sindrome di Fanconi-Tenofovir indotta. La sospensione del TDF è stata associata a progressivo miglioramento degli indici di funzionalità renale e della sintomatologia articolare con graduale ripresa della deambulazione e delle normali attività quotidiane a partire dai tre mesi successivi. Lo switch ad Entecavir si è dimostrato sicuro, ben tollerato ed efficace nel controllo della replicazione virale.

Conclusioni. Nonostante non esistano dati conclusivi sull'esistenza di una nefrotossicità TDF-indotta in corso di HBV, nel 2019 le Korean and European Associations for the Study of the Liver (KASL) hanno proposto un attento screening prima e in corso di trattamento con TDF al fine di limitare i danni a breve e lungo termine. I casi di complicanze severe sono rari ma altamente debilitanti. Considerate le manifestazioni cliniche di tipo articolare, è pertanto necessaria un'accurata diagnosi differenziale specie in ambito reumatologico.

Keywords: *Tenofovir, Osteomalacia, Sindrome di Fanconi.*

LA TECNOLOGIA REMS NELLA PRATICA CLINICA. CASI CLINICI.**P101****M.D. Tomai Pitinca, C. Caffarelli, S. Gonnelli***Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze. Università degli Studi di Siena*

La tecnologia DEXA è considerata essere il Gold Standard per la valutazione della densità minerale ossea (BMD). La tecnologia REMS mostra una elevata correlazione ed un'eccellente concordanza diagnostica con la DEXA. Nella nostra pratica clinica quotidiana tale nuova tecnologia può essere impiegata in situazioni cliniche nelle quali la DEXA può aver delle limitazioni. Riportiamo dei casi clinici.

C.C.1 Una donna di 73 anni giungeva alla nostra osservazione per un controllo del metabolismo fosfocalcico. Presentava cedimento completo di L1 e di D12 con accentuazione della cifosi. Un esame DEXA mostrava un quadro di osteoporosi a livello del femore e di osteopenia alla colonna. La valutazione con metodica REMS mostrava un quadro di osteoporosi in entrambi i siti. In questo caso la presenza del cedimento vertebrale e degli artefatti dovuti all'artrosi determinavano una sovrastima della BMD a livello vertebrale. Questo non accade invece con la tecnologia REMS.

C.C.2 Una donna di 79 anni giunge alla nostra osservazione in seguito a frattura di femore. La paziente era stata sottoposta al posizionamento di un chiodo endomidollare. L'esame DEXA eseguito sulla colonna lombare e su femore destro (il sinistro non era valutabile per la presenza del materiale metallico al suo interno) mostrava un quadro di osteoporosi su entrambi i siti. L'esecuzione della metodica REMS sulla colonna lombare, sul femore destro e sul sinistro mostravano un quadro di osteoporosi, paragonabile al quadro DEXA. Questo caso mostra come la tecnologia REMS sia in grado di escludere automaticamente gli artefatti.

Questi casi clinici mostrano come la tecnologia REMS sia utile in casi particolari in cui la DEXA trova limitazioni.

Keywords: *Rems, Osteoporosi, Artefatti.*

PHARMACOKINETICS OF ORAL CHOLECALCIFEROL IN HEALTHY SUBJECTS WITH VITAMIN D DEFICIENCY: A RANDOMIZED OPEN-LABEL STUDY

P102

A. Fassio, O. Viapiana, R. Bixio, G. Adami, C. Caimmi, A. Giollo, D. Gatti, M. Rossini
U.O.C. Reumatologia, Verona

Background and Aim of the Study. The aim of this study was to investigate the pharmacokinetic (PK) and safety profile of high-dose vitamin D supplementation, comparing different schedules (daily, weekly, or bi-weekly) in an otherwise healthy vitamin D-deficient population.

Methods. Single-center, open-label study on healthy subjects deficient in vitamin D (25 (OH)D <20 ng/mL), randomized to receive cholecalciferol (DIBASEfi, Abiogen Pharma, Italy) using three different schedules: Group A: 10,000 IU/day for eight weeks followed by 1000 IU/day for four weeks; Group B: 50,000 IU/week for 12 weeks, Group C: 100,000 IU/ev-ery other week for 12 weeks. Total cumulative doses were: 588,000 IU, 600,000 IU, 600,000 IU. The treatment regimens corresponded to the highest doses allowed for cholecalciferol for the correction of vitamin D deficiency in adults in Italy.

Results. Mean 25 (OH)D plasma levels significantly increased from baseline 13.5 ± 3.7 ng/mL to peak values of 81.0 ± 15.0 ng/mL in Group A, 63.6 ± 7.9 ng/mL in Group B and 59.4 ± 12 ng/mL in Group C. On day 28, all subjects showed 25 (OH)D levels >20 ng/mL and 93.1% had 25 (OH)D levels >30 ng/mL. On day 56 and 84, all subjects had 25 (OH)D levels >30 ng/mL. No serious adverse events occurred during the study.

Conclusions. Normalization of 25 (OH)D serum levels was quickly attained with all the studied regimens. A more refracted schedule provided a higher systemic 25 (OH)D exposure.

Keywords: Vitamin D supplementation, Osteoporosis, Cholecalciferol.

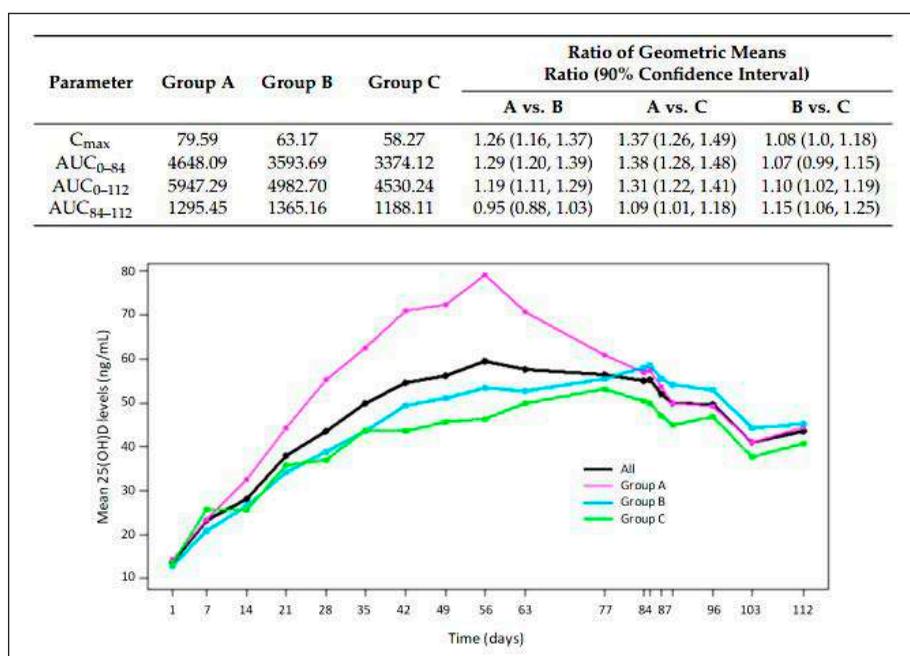


Figure 1 - Serum 25 (OH)D levels in healthy participants treated with the three different dosing regimens of cholecalciferol over the study period. Group A; 10,000 International Units (IU) daily, Group B; 50,000 IU weekly and Group C; 100,000 IU bi-weekly doses of cholecalciferol.

APPROPRIATEZZA DI INVIO DEI PAZIENTI CON FRAGILITÀ OSSEA AD UN AMBULATORIO DI II LIVELLO, SECONDO UN MODELLO CONDIVISO PER LA GESTIONE INTEGRATA OSPEDALI-TERRITORIO

P103

E. Bellis¹, S. Grignaschi¹, F. Brandolino¹, C. Montecucco¹, M.C. Caffetti², G. Giuffrè³, L. Bogliolo¹

¹IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia, U.O.C. Reumatologia, Pavia; ²ASST Pavia, U.O.C. Riabilitazione Specialistica di Voghera, Pavia; ³ATS Pavia, Medico di Medicina Generale, Pavia

Scopo del lavoro. L'osteoporosi (OP), complicata dalla frattura da fragilità (FF), è una patologia complessa, con una gestione ad oggi inadeguata. In Italia, meno del 20% dei pazienti con FF femorale riceve un trattamento appropriato con conseguente aumento di istituzionalizzazione, disabilità e mortalità. Per migliorare la gestione del paziente con osso fragile, sul modello della Fracture Liaison Service (FLS) (1) e secondo Nota AIFA 79 (2), è stato creato un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) condiviso fra "bone specialist" (BS), diversi specialisti e Medici di Medicina Generale (MMG) all'interno del territorio della provincia di Pavia. Attraverso il PDTA, il paziente con osso fragile viene preso in carico dal BS presso l'ambulatorio di II livello secondo severità e complessità di patologia (3). Scopo del lavoro è di valutare, all'interno della nostra Struttura, l'appropriatezza di invio all'ambulatorio di II livello secondo PDTA.

Materiali e Metodi. Sono state analizzate le richieste di prime visite effettuate presso l'ambulatorio di II livello nel primo anno di applicazione del PDTA (1 febbraio 2019 - 31 gennaio 2020). Sono stati considerati appropriati gli accessi dei pazienti secondo i criteri del PDTA:

- severità di malattia per tre o più fratture, rifratture, terapia cortisonica cronica o blocco ormonale per tumore mammario o prostatico, T-score <-4;
- necessità di terapia di seconda linea secondo la nota AIFA 79;
- pazienti affetti da HIV o sottoposti a trapianto d'organo solido.

I pazienti già in carico presso la nostra Unità Operativa Complessa per malattie reumatologiche non sono stati conside-

rati nell'analisi. La percentuale attesa di appropriatezza era dell'80%.

Risultati. All'interno dell'ambulatorio sono state effettuate 78 prime visite, tra cui il 32% per patologie oncologiche trattate con blocco ormonale, il 13% per pazienti trapiantati di rene o di polmone. Il 40% presentava fratture maggiori da fragilità. L'87% delle prime visite rispettava i criteri di invio del PDTA. Nell'81% di queste ultime è stata posta indicazione a terapia di secondo livello (22% teriparatide, 50% denosumab, 9% zoledronato), nel 16% a bisfosfonati per os e nel 3% unicamente a supplementazione di vitamina D.

Conclusioni. Durante il primo anno di applicazione del PDTA è stata osservata una appropriatezza di invio all'ambulatorio di II livello che ha superato l'atteso dell'80%. L'applicazione di un PDTA condiviso può migliorare la collaborazione specialistica e con il territorio, con conseguente riduzione degli accessi inappropriati ed ottimizzazione delle risorse e delle terapie.

Bibliografia

1. Geusens P, Bours SPG, et al. Fracture Liaison programs. Best Pract Res Clin Rheumatol 2019.
2. Modifiche alla Nota 79 di cui alla Determinazione del 7 giugno 2011. <http://www.aifa.gov.it/content/nota-79>.
3. Caffetti C, Bogliolo L, et al. Multidisciplinary model for hospital-territory integrated management of patient with bone fragility: primary and secondary prevention of fractures according to severity and complexity, Reumatismo 2020, in press.

Keywords: Osteoporosi, Frattura da fragilità, Appropriatezza.

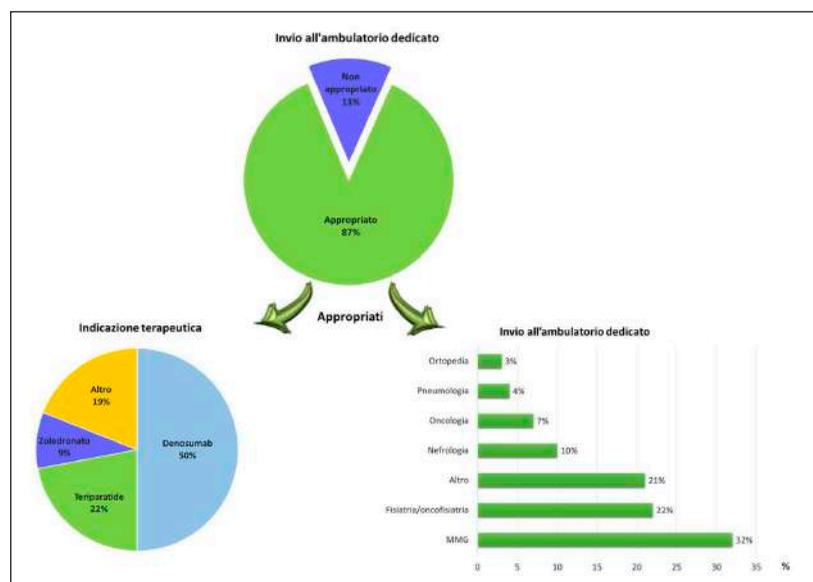


Figura 1 - Appropriatezza di invio all'ambulatorio dedicato e successiva indicazione terapeutica.

RISCHIO DI FRATTURA DA FRAGILITÀ IN PAZIENTI INVIATI DA MEDICI DI MEDICINA GENERALE PRESSO UN CENTRO SPECIALISTICO OSPEDALIERO

P104

G. Adami¹, E. Bertoldo¹, G. Orsolini¹, F. Bertoldo², O. Viapiana¹, D. Gatti¹, M. Rossini¹

¹U.O.C. Reumatologia, Università di Verona; ²U.O.C. Medicina Interna, Università di Verona

Scopo del lavoro. Lo scopo del presente lavoro è di valutare il rischio di frattura in pazienti visitati presso un centro specialistico ospedaliero per il trattamento dell'Osteoporosi e stimare quindi l'appropriatezza dell'invio dei pazienti da parte dei medici di medicina generale (MMG).

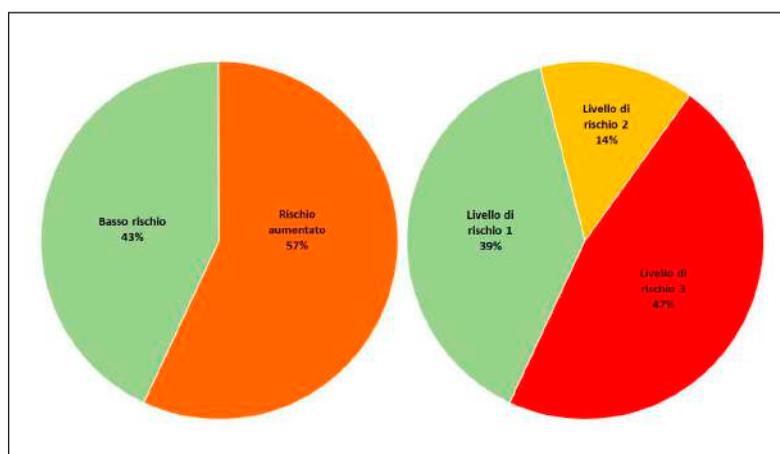
Materiali e Metodi. Abbiamo sottoposto a valutazione con DeFRAlcalc79 tutti i pazienti inviati dai MMG al nostro Centro Specializzato per l'Osteoporosi. Il DeFRAlcalc79, come il FRAX™, stima il rischio di frattura individuale e assoluto a 10 anni, in particolare per le fratture osteoporotiche maggiori (vertebrali cliniche, dell'anca, dell'avambraccio, o dell'omero prossimale), ed è ampiamente utilizzato per la valutazione del rischio di frattura in Italia, con l'egida della SIR. Si basa sui fattori contemplati dalla "nota 79" dell'AIFA: dati demografici ed antropometrici, il T-score della BMD femorale e/o spinale, la storia familiare di frattura vertebrale o femorale, il numero e i siti di pregresse fratture osteoporotiche (vertebrali, femorali e non vertebrali), il trattamento con glucocorticoidi (>3 o >12 mesi, ≥5 mg di prednisone o equivalenti), terapia adiuvante per il tumore della mammella o della prostata, e comorbilità che aumentano il rischio di frattura, quali le artriti croniche

e le connettiviti, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, le malattie croniche infiammatorie intestinali, la malattia di Parkinson, la sclerosi multipla, l'HIV, il diabete, o un severo handicap fisico. Il medico in pochi secondi è in grado di valutare e visualizzare il grado di rischio del paziente, il possesso dei requisiti per l'accesso al trattamento a carico del SSN, il farmaco raccomandato di I linea e le competenze (MMG o Specialista) secondo i criteri della nota 79 dell'AIFA.

Risultati. Il 43% dei pazienti inviati dai MMG ad un Centro specialistico ospedaliero per il trattamento dell'Osteoporosi è risultato a basso rischio di frattura da fragilità; tra quelli a rischio aumentato, il 39% presentava in rischio di livello 1, gestibile per il trattamento farmacologico anche dal MMG.

Conclusioni. Il DeFRAlcalc79 potrebbe essere utilizzato per migliorare l'interazione MMG/Specialista, chiarendo le rispettive competenze e razionalizzando i criteri di accesso agli ambulatori specialistici, con conseguente riduzione delle liste d'attesa.

Keywords: Osteoporosi, Fratture, Appropriatezza terapeutica.



UN CASO DI RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D-RESISTENTE DIAGNOSTICATO IN ETÀ ADULTA E TRATTATO TARDIVAMENTE

P105

P. Balzarini, L. Galvani, A. Batticciotto, F. Campanaro, A. Cappelli

Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi-ASST Sette Laghi, Varese

Una donna di 46 anni è giunta alla prima visita reumatologica per osteoalgie diffuse, mialgie ed ipostenia muscolare in esiti di numerosi interventi chirurgici cui era stata sottoposta sin da bambina per correzione di deformità degli arti inferiori, pseudofratture e fratture. In età infantile era stata posta una diagnosi generica di rachitismo ed era stato somministrato saltuariamente calcio.

All'età di 35 anni, quando alla figlia era stata diagnosticata una forma di rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente, anche alla Paziente era stata diagnosticata la stessa patologia ed era stata prescritta una terapia con soluzione di Joulie (contenente 30,4 mg di fosforo/ml) e calcitriolo, assunti però solo per un breve periodo.

A 46 anni la Paziente presentava una statura di 147 cm, deformità degli arti inferiori con varismo delle ginocchia, deambulazione molto difficoltosa con bastoni canadesi. Gli esami di laboratorio evidenziavano ipofosfatemica (1,9 mg/dl), mentre erano normali i valori di calcemia, ALP, PTH, calciuria e fosfaturia. Gli esami strumentali (RM ginocchia, densitometria ossea, ecografia apparato urinario, ecocardiogramma) evidenziavano gonartrosi bilaterale, severa a dx, condropatia diffusa, meniscopatie, rottura dei menischi laterali, alterazioni dei legamenti e focolaio lesivo osteocondrale, osteopenia, alcuni microcalcoli calcici bilaterali, normali reperti ecocardiografici. È stata effettuata terapia con soluzione di Joulie 15 ml 4 v/die, calcitriolo 50 mcg 3 v/die e calcio carbonato 500 mg/die, con miglioramento della fosforemia (2,2 mg/dl dopo 8 mesi) e miglioramento radiologico degli esiti di frattura del femore

sin, nonostante l'assunzione non costante dei farmaci. Successivamente il fosfato è stato somministrato in cpr da 500 mg (x3 v/die) con migliore compliance, assenza di effetti collaterali, normalizzazione della fosfatemica, netta riduzione delle mialgie, miglioramento del trofismo muscolare. La paziente ha effettuato fisiochinesiterapia e nuoto. A 53 anni, a causa del peggioramento della gonalgia, la Paziente si è sottoposta ad interventi di osteotomia correttiva della diafisi femorale dx e di osteotomia valgizzante al femore sin. Nonostante l'iniziale scarsa tenuta dei mezzi di sintesi che ha richiesto il riposizionamento degli stessi, il dolore si è progressivamente ridotto sino a scomparire e la Paziente ha acquisito una deambulazione autonoma.

A 56 anni la paziente è asintomatica, deambula autonomamente senza ausili e senza dolore, conduce una vita attiva, svolge regolare attività fisica (nuoto), lavora. Gli esami ematici evidenziano P 2,4 mg/dl, normali valori di Ca e di calciuria, fosfaturia 1,39 g/24 h (vn 0,4-1,3).

Conclusioni. Nonostante gli esiti di plurimi interventi chirurgici eseguiti in passato e scarsamente consolidati, la severa gonartrosi e l'aderenza incostante al trattamento, la terapia medica specifica, seppure iniziata tardivamente, ha consentito di ottenere valori di fosfatemica accettabili, di risolvere le mialgie e di ottenere buoni risultati dagli interventi correttivi, con l'acquisizione di deambulazione autonoma senza ausili e senza dolore.

Keywords: *Rachitismo, Vitamina D-resistenza, Ipofofosfatemica.*

UN CASO DI RACHITISMO IPOFOSFATEMICO VITAMINA D RESISTENTE DIAGNOSTICATO IN ETÀ INFANTILE

P106

L. Galvani, P. Balzarini, A. Batticciotto, F. Campanaro, A. Cappelli

Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi-ASST Sette Laghi, Varese

Una donna di 26 anni ha effettuato la prima visita reumatologica per algie a rachide, caviglie e piedi, presenti da alcuni anni.

A 3 anni le era stata diagnosticata una forma di rachitismo ipofosfatemico vitamina D-resistente (evidente radiograficamente) ed era stata intrapresa la terapia specifica con fosfato e calcitriolo, ottenendo un aumento della velocità di crescita e riduzione delle alterazioni scheletriche.

Dai 16 anni la Paziente aveva interrotto la terapia ed i controlli.

Alla prima visita presentava una statura di 150 cm, arti inferiori lievemente corti, lieve varismo femoro-tibiale, modesta scoliosi lombare, dolore alla digitopressione sulle apofisi spinose vertebrali medio-dorsali. Gli esami di laboratorio evidenziavano ipofosforemia (2,2 mg/dl) mentre calcemia, ALP, PTH calcinuria e fosfaturia erano normali.

L'ecografia dell'apparato urinario era normale. Le radiografie delle articolazioni tibio-tarsiche e dei piedi evidenziavano piccoli speroni ossei calcaneari. La radiografia della colonna cervico-dorso-lombare mostrava scoliosi destro-convessa dorsale e sinistro-convessa lombare con inclinazione a sinistra del bacino. L'esame densitometrico evidenziava osteopenia femorale (con valori densitometrici in peggioramento rispetto a due anni prima). Non vi erano alterazioni elettrocardiografiche né ecocardiografiche. Le indagini genetiche hanno evidenziato una mutazione del gene PHEX (sostituzione di arginina 702 con codone di stop), patogenetica per una forma a trasmissione legata all'X dominante.

Veniva ripresa la terapia sostitutiva con fosfato 500 mg 3 v/

die, calcitriolo 0,50 mcg 2 v/die e calcio carbonato 500 mg/die, con normalizzazione in 4 mesi della fosforemia (3,09 mg/dl). Dopo un anno però la Paziente sospendeva la terapia.

A 28 anni riferiva mialgie e osteoalgie a spalle, collo, cingolo pelvico e tallone dx. Obiettivamente vi era dolorabilità ai movimenti passivi del rachide cervicale e delle spalle. La fosforemia era notevolmente ridotta (1,8 mg/dl), i valori densitometrici erano ulteriormente peggiorati, erano presente microlitiasi renale ed entesopatie in corrispondenza dei gomiti e delle caviglie. I rilievi elettro- ed eco-cardiografici erano normali. Veniva ripresa la terapia sostitutiva, incrementando il fosfato a 500 mg 4 v/die e calcitriolo a 0,50 mcg 3 v/die, con miglioramento della fosforemia, delle mialgie, del dolore al rachide e al tallone. Veniva effettuata fisioterapia con beneficio.

A 32 anni radiograficamente si evidenziavano iniziale coxartrosi, appiattimento delle eminenze intercondiloidee, entesopatia calcifica rotulea, osteoartrosi di astragalo e cuboide. La RMN evidenziava protrusioni discali lombari.

A 36 anni la paziente è autonoma, lavora, ha una vita attiva, svolge regolare attività fisica, prosegue la fisioterapia. Avverte episodiche modeste algie all'anca dx. I valori densitometrici si sono stabilizzati.

Conclusioni. La ripresa della terapia medica e l'aderenza al trattamento hanno consentito di controllare i sintomi e stabilizzare i valori densitometrici. Le alterazioni artrosiche precoci conseguenti ad alterazioni del carico e le entesopatie hanno caratterizzato il quadro clinico.

Keywords: *Rachitismo, Vitamina D-resistenza, Iposfosfemia.*

UNA INSOLITA DEFORMITÀ ARTICOLARE DEL POLSO: UN ENIGMA DIAGNOSTICO

P107

P. Castrignanò¹, F. Damiano², S. Sartini³, A. Palermo¹, F. Giaroni², M.T. Mascia¹

¹Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; ²Divisione di Nefrologia, Dialisi e Trapianto Renale, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena; ³Struttura Semplice Dipartimentale Riabilitazione della Mano, Azienda Ospedaliero-Universitaria di Modena

L'insufficienza renale cronica (IRC) insorgente nelle prime decadi di vita è frequentemente associata ad anomalie genetiche, caratterizzanti per la presenza di alterazioni anche a carico di altri distretti, tra cui quello osteo-scheletrico.

La compromissione della funzionalità renale incide sull'omeostasi del metabolismo osseo, con conseguenze più evidenti nelle fasi di accrescimento.

Scopo del lavoro. Descrivere un caso di deformità osteo-articolare progressiva in un giovane affetto da IRC in terapia emodialitica sostitutiva.

Materiali e Metodi. Uno studente di Medicina marocchino di 20 anni, giunto da due anni in Italia, presentava IRC richiedente terapia emodialitica. Riferiva comparsa di nefrosi dall'età di 3 anni in nefropatia di base non nota; non disponibili l'anamnesi famigliare e patologica remota. Descritta la comparsa di deformità ossee progressive dall'età di 12 anni. Concomitavano iperPTH severo (PTH > 3000 pg/ml) e presenza di tessuto timico nodulare con verosimile iperplasia follicolare. Nel sospetto di un quadro sindromico venivano eseguiti analisi genetiche, indagini radiologiche e scintigrafia paratiroidea di approfondimento.

Risultati. L'esecuzione di analisi molecolari per malattie genetiche nefrologiche (indagati geni NPHP1, NPHP2/INVS, NPHP3, NPHP4, NPHP5/IQCB1, NPHS2, UMOD, REN e HNF1B) risultava negativa.

Obiettivamente si rilevava deviazione ulnare bilaterale dell'articolazione radio-carpicca (20° a dx, 35° a sn), con mancata ossificazione delle piastre di accrescimento all'Rx (Fig. 1).

L'Rx arti inferiori mostrava esiti di osteotomia correttiva per valgismo a livello femorale (Fig. 2) e tibiale bilaterale (Fig.

3). Un primo intervento eseguito in Marocco aveva condotto a progressiva deformità in valgismo e pronazione della tibio-tarsica, prevalente a sn, con successiva impossibilità alla deambulazione. Le complicanze ischemiche subentranti a nuovo intervento di stabilizzazione femorale avevano condotto ad amputazione dell'arto inferiore sn.

L'esame ecografico (US) e la TC del collo evidenziavano reperti ascrivibili a paratiroidi incrementate di volume ma l'esame scintigrafico con ^{99m}Tc-MIBI, ripetuto anche a 6 mesi, non mostrava aree di accumulo focale del tracciante.

Seguiva intervento chirurgico esplorativo, con reperto intraoperatorio ed asportazione di 3 voluminose paratiroidi e normalizzazione del PTH.

L'Rx mani e polsi di controllo eseguito a due anni dall'intervento dimostrava completa saldatura dei nuclei di ossificazione, con deformità scheletrica permanente (Fig. 4).

Conclusioni. L'iperPTH secondario ad IRC incide sul rimodellamento osteo-scheletrico determinando, in età evolutiva, un aumentato rischio di fratture, ritardo nella crescita con mancata ossificazione delle cartilagini di accrescimento, e, talvolta, sviluppo di deformità scheletriche. In una ridotta percentuale di casi gli adenomi paratiroidi possono risultare negativi allo scan con Tc-^{99m}-sestamibi. L'US eseguita da operatore esperto rappresenta un sensibile e valido supporto diagnostico.

Interventi di riabilitazione correttiva precoce potrebbero essere efficaci nel ridurre anomalie ossee permanenti secondarie alla saldatura dei nuclei di ossificazione.

Keywords: Osteodistrofia renale, Patologie dell'accrescimento, Iperparatiroidismo.



Figura 1



Figura 2



Figura 3



Figura 4

LE DIMENSIONI DEL NERVO SURALE IN PAZIENTI AFFETTI DA FIBROMIALGIA: STUDIO SULLE VARIABILI PREDITTIVE DI UN'AUMENTATA AREA TRASVERSA P108

M. Di Carlo¹, C. Ventura², P. Cesaroni¹, M. Carotti², A. Giovagnoni², F. Salaffi¹

¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale C. Urbani, Jesi; ²Clinica di Radiologia, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona

Scopo del lavoro. Un aumento dell'area trasversa (cross-sectional area - CSA) del nervo surale, documentato ecograficamente, è stato rivelato nei soggetti affetti da neuropatia delle piccole fibre, condizione presente in circa la metà dei pazienti con fibromialgia (FM). Gli obiettivi di questo studio sono stati quelli di valutare la CSA del nervo surale e di stabilire le variabili associate all'aumento della CSA nei pazienti con FM.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio trasversale in pazienti consecutivi affetti da FM. Sono stati collezionati i dati demografici, i parametri clinimetrici (Fibromyalgia Impact Questionnaire - FIQR), le caratteristiche del dolore neuropatico (Pain Detect Questionnaire - PDQ), e la CSA del nervo surale. La CSA è stata determinata tramite l'ecografia (Figura 1), esaminando il nervo surale nella regione laterale e distale della gamba. La CSA è stata confrontata con variabili demografiche e cliniche. È stata inoltre condotta un'analisi di regressione multipla, utilizzando la CSA come variabile dipendente, per stabilire le variabili predittive di un'aumentata CSA.

Risultati. Centodieci pazienti affetti da FM sono stati arruo-

lati. La CSA del nervo surale ha mostrato una significativa associazione con l'indice di massa corporea (body mass index - BMI) ($r=0.422$; $p<0.0001$) e con PDQ ($r=0.361$; $p=0.0001$). L'analisi di regressione multipla ha confermato che BMI ($p=0.0001$) e PDQ ($p=0.0028$) sono le due variabili indipendenti associate con un'aumentata CSA. La severità di malattia, misurata con il FIQR, non ha mostrato alcuna associazione.

Conclusioni. Un aumento della CSA del nervo surale è strettamente correlato al BMI ed ai sintomi neuropatici. Sovrappeso e obesità sembrerebbero essere associati ad un fenotipo di FM con documentato coinvolgimento del sistema nervoso periferico. L'ecografia del nervo surale può rivelare informazioni utili nei pazienti con FM, identificando un gruppo di pazienti con alterazioni del sistema nervoso periferico. Questo gruppo di pazienti è generalmente sovrappeso od obeso, e lamenta sintomi dolorosi con caratteristiche neuropatiche.

Keywords: Nervo surale, Fibromialgia, Neuropatia delle piccole fibre.

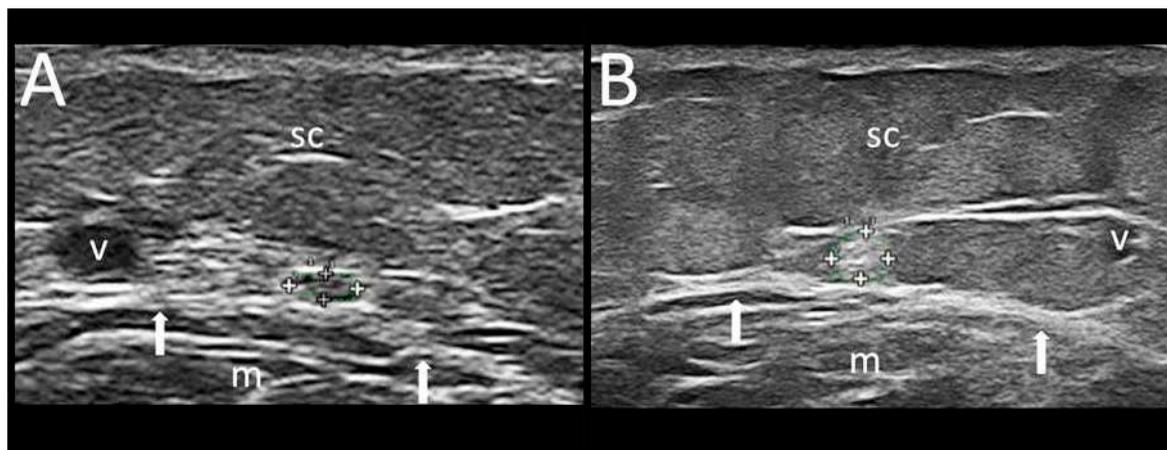


Figura 1 - Immagini ecografiche del nervo surale nella porzione laterale e distale della gamba. In A, CSA=1 mm² in una donna di 54 anni, con BMI=20,0 kg/m² e PQD=9. In B, CSA=8 mm² in una donna di 32 anni, con BMI=35,9 kg/m² e PDQ=25 e PDQ=25. Si noti anche in B la maggiore rappresentazione del tessuto sottocutaneo.

Leganda: nervo surale contornato all'interno dei segni +; v = vena piccola safena; m = muscolo gastrocnemio; frecce = margine del muscolo gastrocnemio; sc = tessuto sottocutaneo.

CAMBIAMENTI INDOTTI DALL'AGOPUNTURA NELLE SINGOLE REGIONI CORPOREE IN PAZIENTI CON FIBROMIALGIA

P109

M. Di Carlo, G. Beci, F. Salaffi

Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale C. Urbani, Jesi

Scopo del lavoro. Valutare i miglioramenti indotti dall'agopuntura nelle singole aree corporee in pazienti con fibromialgia (FM).

Materiali e Metodi. Studio pragmatico open-label, con pazienti arruolati consecutivamente, valutati al basale ed al termine di un ciclo di 8 sedute settimanali di agopuntura. Sono stati inclusi pazienti con elevata severità di malattia (definita da un punteggio del revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ-R) ≥ 39 e di un Patient Health Questionnaire (PHQ15) ≥ 5) nonostante la terapia farmacologica ottimale. Il dolore nelle singole aree corporee è stato valutato con la Self-Assessment Pain Scale (SAPS), compilato al basale ed al termine delle 8 sedute di agopuntura. Le sedute di agopuntura sono state condotte tutte con la stessa formula di agopuntura (LV3, SP6, ST36, LI4, CV6, CV12, Ex-HN-3 e GV20) in ogni sessione per ciascun paziente.

Risultati. Sono stati inclusi complessivamente 96 pazienti, 85

(88.5%) donne ed 11 (11.5%) uomini, età media (\pm standard deviation) di 50.6 ± 12.3 anni, e durata di malattia di 5.6 ± 6.2 anni. Tutte le 16 aree del corpo valutate dalla SAPS hanno mostrato un miglioramento del dolore. Un miglioramento statisticamente significativo è stato raggiunto in 12 delle 16 aree del corpo esaminate, con i risultati migliori a livello della regione addominale e delle avambraccia ($p=0.001$), mentre i risultati peggiori sono stati registrati a livello di regione cervicale ($p=0.058$), torace ($p=0.059$), natica sinistra ($p=0.065$) e destra ($p=0.052$) (Tabella I, Figura 1).

Conclusioni. L'agopuntura ha un effetto benefico su tutte le aree del corpo nei pazienti affetti da FM con elevata gravità della malattia e può essere efficacemente integrata con la terapia farmacologica.

Keywords: Agopuntura, Self-Assessment Pain Scale, Dolore cronico diffuso.

Tabella I - Valori medi basali ed al termine del ciclo di trattamento con agopuntura per ciascuna delle 16 aree corporee considerate nel SAPS (range 0-4 per ogni area, punteggi più elevati indicano una maggiore severità della sintomatologia dolorosa).

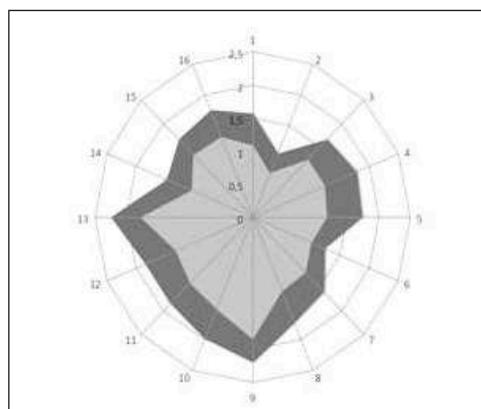
Legenda: * = Wilcoxon test (paired samples); ** = p value per SAPS totale. Abbreviazione: SAPS = Self-Assessment pain Scale.

SAPS - regioni corporee	Basale	Fine trattamento	Differenza	Significatività (p)*
1. Testa	1.57	1.09	-0.48	0.008
2. Torace	1.04	0.72	-0.32	0.059
3. Braccio sinistro	1.67	1.24	-0.43	0.002
4. Avambraccio sinistro	1.79	1.24	-0.55	0.001
5. Addome	1.74	1.18	-0.56	0.001
6. Natica sinistra	1.24	1.01	-0.23	0.065
7. Coscia sinistra	1.60	1.19	-0.41	0.009
8. Gamba sinistra	1.73	1.22	-0.51	0.005
9. Collo	2.20	1.85	-0.35	0.058
10. Dorso	1.99	1.50	-0.49	0.001
11. Braccio destro	1.85	1.41	-0.44	0.011
12. Avambraccio destro	1.84	1.32	-0.52	0.001
13. Regione lombare	2.24	1.78	-0.46	0.009
14. Natica destra	1.47	1.05	-0.42	0.012
15. Coscia destra	1.66	1.33	-0.33	0.052
16. Gamba destra	1.75	1.32	-0.43	0.009

Large sample test statistic Z, 3.558550
Two-tailed probability, p = 0.0004**

Figura 1 - Spidergramma che mostra i miglioramenti nelle 16 regioni corporee del Self-Assessment Pain scale. I valori basali sono quelli definiti dal poligono grigio scuro, quelli finali sono quelli definiti dal poligono grigio chiaro.

Legenda: 1 = testa; 2 = torace; 3 = braccio sinistro; 4 = avambraccio sinistro; 5 = addome; 6 = natica sinistra; 7 = coscia sinistra; 8 = gamba sinistra; 9 = collo; 10 = dorso; 11 = braccio destro; 12 = avambraccio destro; 13 = regione lombare; 14 = natica destra; 15 = coscia destra; 16 = gamba destra.



ASSOCIAZIONE TRA SENSIBILIZZAZIONE CENTRALE AL DOLORE E PARAMETRI CLINICI E ULTRASONOGRAFICI IN PAZIENTI CON ARTRITE

P110

G. Adami¹, E. Gerratana², A. Giollo¹, C. Benini¹, E. Vantaggiato¹, D. Rotta¹, L. Idolazzi¹, D. Gatti¹, M. Rossini¹, A. Fassio¹

¹Università degli Studi di Verona; ²Università degli Studi di Messina

Scopo del lavoro. La sensibilizzazione centrale al dolore può essere secondaria ad uno stimolo nocicettivo di lunga durata come accade nelle artriti infiammatorie. Il Central Sensitization Inventory (CSI) è un questionario validato per lo screening della sensibilizzazione centrale. L'obiettivo dello studio è di investigare l'associazione tra il CSI e parametri clinici, demografici e ultrasonografici in pazienti affetti da artrite.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio trasversale su pazienti affetti da artrite reumatoide (AR) e artrite psoriasica (AP). Sono stati raccolti dati clinici, anamnestici e demografici ed è stata eseguita una valutazione ecografica tramite score 7-joints (Backhaus). A tutti i pazienti è stato sottoposto il questionario CSI (composto da 25 domande a scala likert) e il questionario per disabilità HAQ. Sono stati esclusi i pazienti con AP entesitica o spondilite.

Risultati. 44 pazienti con AR e 54 pazienti con AP sono stati arruolati. Lo score HAQ è risultato forte predittore di sensibilizzazione centrale (Figura 1). HAQ mediano era significativamente maggiore nei pazienti con CSI>40 rispetto a CSI

<40 (1,0 and 0,125 rispettivamente Mann Whitney U 1054 p 0,0001 - Figura 2). In tabella 1 è presentata la regressione logistica binaria corretta per variabili cliniche e demografiche. I pazienti con HAQ maggiore di 0 avevano 10 volte il rischio di avere sensibilizzazione centrale.

Considerando tutti i pazienti (AR+AP) le articolazioni dolenti (r 0,53 p<0,0001) ma non le tumefatte erano associate con lo score CSI.

Nei pazienti con AP il CSI era fortemente correlato con lo score clinimetrico DAPSA (r 0,68 p 0,0001 - figura 3). Nei pazienti con AR non c'era correlazione tra DAS28 PCR o SDAI e CSI.

Abbiamo trovato un'associazione significativa tra lo score ecografico 7-joints (e i suoi componenti) con la durata di malattia (r 0,53 p<0,0001) sia in AR che in AP. Abbiamo inoltre trovato una correlazione positiva tra score erosivo al 7-joints e il tempo intercorso tra l'esordio dei sintomi e la diagnosi di artrite (finestra terapeutica). Nei pazienti con AR lo score 7-joints era associato all'attività di malattia misurata con SDAI e DAS28

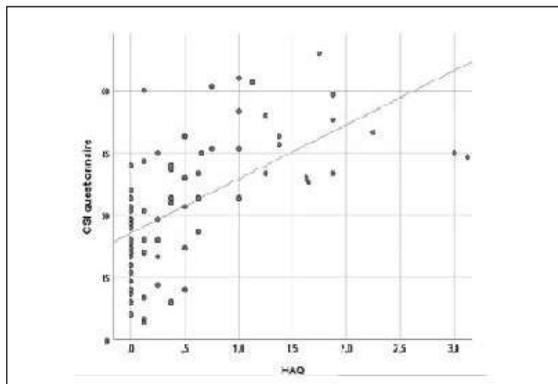


Figure 1 - HAQ and CSI questionnaire score. R2 0,361, p>0,0001.

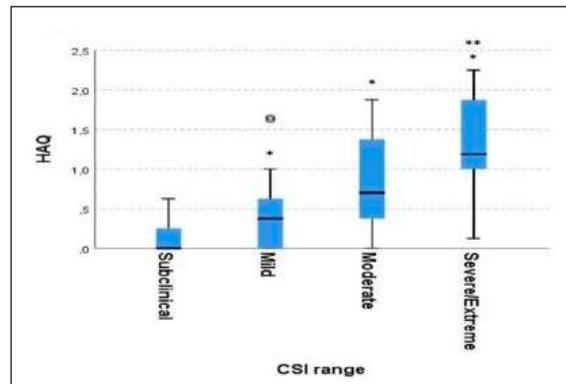


Figure 2 - Median HAQ at different CSI questionnaire ranges.

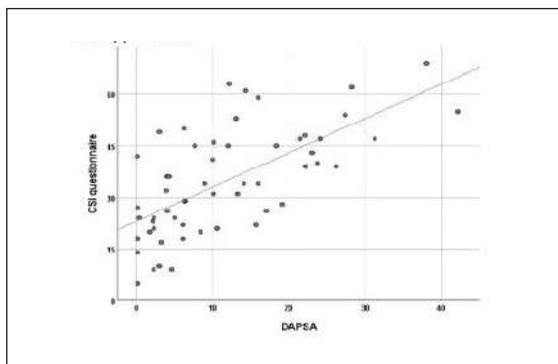


Figure 3 - Relationship between DAPSA and CSI questionnaire score in patients with psoriatic arthritis. R2 0.435, p<0.0001.

Table 1 - Binary logistic regression analysis predicting likelihood of having CSI questionnaire score >40. Bold characters p<0,05.

Variable	B	S. E.	Exp(B) 95% CI
Age	.005	.030	1.0 (0.5-1.1)
Sex (male)	-	-	1
Sex (female)	.268	.711	1.3 (0.3-5.3)
BMI	-.082	.067	0.9 (0.8-1.0)
Fibromyalgia (absent)	-	-	1
Fibromyalgia (present)	1.593	1.397	4.9 (0.3-76.5)
Disease duration years	-.018	.074	0.9 (0.6-1.1)
CRP	.062	.081	1.1 (0.9-1.2)
Tender joints	.068	.175	1.1 (0.7-1.5)
Swollen joints	-.022	.202	1.0 (0.7-1.4)
7-joints US (Backhaus)	-.171	.102	0.8 (0.7-1.0)
HAQ (0)	-	-	1
HAQ (>0)	2.387	1.143	10.8 (1.1-101.5)

CRP (r 0,61 e r 0,70 rispettivamente $p < 0,0001$). Nei pazienti con AP non abbiamo trovato associazione tra score 7-joints e DAPSA.

Conclusioni. La sensibilizzazione centrale al dolore è strettamente correlata alla disabilità (HAQ) indipendentemente da età, BMI, sesso, concomitante diagnosi di fibromialgia e altri parametri clinici (PCR, durata di malattia, articolazioni dolenti e tumefatte).

Nei pazienti con AR l'attività di malattia è correlata con l'attività ecografica (7-joints) ma non con la sensibilizzazione centrale.

Nei pazienti con AP l'attività di malattia è correlata con la sensibilizzazione centrale ma non con l'attività ecografica (7-joints).

Keywords: *Sensibilizzazione centrale, Dolore, Artrite.*

ASSOCIAZIONE TRA FIBROMIALGIA E TIREOPATIA CRONICA AUTOIMMUNE. DATI OSSERVAZIONALI RETROSPETTIVI DI UN'ANALISI COLLABORATIVA MONOCENTRICA ENDOCRINOLOGO-REUMATOLOGO. P111

A. Petterle, F. Bozzao, S. Bernardi, P. Tomietto, S. Lovriha, B. Fabris, F. Fischetti

Dipartimento Scienze Mediche, U.C.O. Medicina Clinica, Trieste

Scopo dello Studio. Condizioni di disequilibrio endocrino e metabolico possono influenzare lo sviluppo di percezioni anomale soggettive inquadrabili nell'ambito della fibromialgia (FMR). Nel caso della patologia autoimmune tiroidea, stati protratti, clinicamente attivi, di alterata funzione ghiandolare possono associarsi a una condizione a tipo FMR. Meno chiara è l'associazione tra forme subcliniche o rapidamente ben controllate di malattia tiroidea e presenza di FMR, in quanto questa valutazione, se pur analizzata in alcuni pregressi studi, spesso è stata condotta su coorti di soggetti in cui non era ben definita l'assenza di eventuali fattori altri confondenti.

Pazienti e Metodi. In un arco di tempo di 2 anni (2017-2019) è stata attivata una valutazione congiunta con i colleghi endocrinologi dell'azienda giuliano isontina della nostra regione al fine di monitorare consecutivamente i soggetti afferenti a entrambi gli ambulatori specialistici, presentanti sintomi compatibili e inquadrabili nella diagnosi di FMR, secondo i criteri ACR 2010 revisionati nel 2016. Contestualmente, presso ns ambulatori di reumatologia, venivano analizzati per lo stesso periodo, tutti i casi esaminati a seguito di invio con diagnosi di ipostenia muscolare o dolore cronico di incerta origine al fine di attentamente individuare ogni problematica di comorbidità associata. La diagnosi di tireopatia autoimmune era formulata in base ai criteri internazionali riconosciuti. Nei risultati a seguire sono stati presi in esame in particolare i soggetti con tiroidite cronica a tipo Hashimoto (TCH).

Risultati. Il 97% degli affetti da TCH erano donne, di età

compresa tra 28 e 62 anni. Il 22-27% (dato non conclusivo) di soggetti con TCH era stato almeno una volta esaminato presso ambulatorio di reumatologia. Dei 234 soggetti (età 24-75 anni) consecutivamente da noi esaminati in cui era stata posta diagnosi di FMR, 112 risultavano privi di altri fattori, rispetto alla tireopatia, capaci di influenzare il dolore cronico, fatto salvo una modesta componente di ansia situazionale, non in trattamento farmacologico, o di depressione, anche questa però mai oggetto di terapia specifica. Di questi il 35,8% risultava affetto da TCH, in fase di confermata remissione clinica/ormonale o in stadio subclinico di esordio. Dei 122 soggetti ritenuti portatori di FMR correlata ad altra patologia, il 26,6% anche presentava attuali o pregresse problematiche di tireopatia. La prevalenza di TCH, nelle forme secondarie, differiva significativamente ($p < 0,01$) da quella di altre cause favorevoli FMR, fatto salvo per i disturbi dell'umore e ansia, di grado moderato-severo, e le più evolute forme di patologia artrosica, con neuropatia o meno.

Conclusioni. I dati raccolti confermano l'ipotesi di una significativa associazione tra tiroidite di Hashimoto e fibromialgia anche nei casi definiti subclinici o andati a rapida remissione a giudizio del collega endocrinologo. La fisiopatologia di tale associazione e la cronologia di sviluppo dei sintomi necessitano di opportuni approfondimenti.

Keywords: Fibromialgia, Tiroidite, Hashimoto.

È POSSIBILE UN NUOVO APPROCCIO TERAPEUTICO NELLA FIBROMIALGIA? P112**A. Albanese¹, E. Battisti¹, F. Filippi²**¹DSFTA Università di Siena; ²Sanimed-Fisiomedica, Vicenza

Scopo del lavoro. La Fibromialgia colpisce circa 1,5-2 milioni di italiani, soprattutto donne con un rapporto 9:1. Si manifesta con dolore muscolare diffuso, disturbi del sonno, affaticamento, astenia, ansia, depressione. Il dolore è il sintomo predominante e si manifesta in tutto il corpo, sebbene possa iniziare in una sede localizzata e successivamente diffondersi. Non esistono esami diagnostici specifici nè terapia ben definita, anche se antidepressivi, antiepilettici e analgesici sono i farmaci più usati. Lo scopo dello studio è di valutare un integratore a base di acidi boswellici, carnitina e acido alfalipoico (FIBROMIAL FORTE) nel trattamento della Fibromialgia.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato, secondo i criteri ACR 2010, 120 donne affette da Fibromialgia, con dolore diffuso da almeno 3 mesi, senza patologie concomitanti, età tra 40 e 64 anni, divise random in 3 gruppi di 40 pazienti. Tutte le pazienti, dopo esami di laboratorio che escludevano patologie concomitanti, eseguivano i test VAS (Scala Analogica Visiva) e R-FIQ (Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire) all'inizio del trattamento, dopo 30 e 60 giorni. Il primo gruppo assumeva Pregabalin 150 mg die un mese e poi 300 mg die il secondo mese, il secondo gruppo assumeva Tramadolo 37,5 mg e Paracetamolo 325 mg 3 cp/die per 2 mesi, il terzo gruppo assumeva FIBROMIAL FORTE 4 cp/die il primo mese, poi 2 cp/die il secondo mese. Tutte eseguivano attività fisica 20 minuti/die.

Risultati. Nel gruppo Pregabalin dopo 30 giorni non si riscontravano miglioramenti e le pazienti usavano antidolorifici.

Dopo il secondo mese 12 mostravano un lieve miglioramento della sintomatologia dolorosa (Scala VAS) e degli indici del R-FIQ con uso saltuario di antidolorifici. Le altre pazienti avevano usato antidolorifici costantemente. Venivano riferiti effetti collaterali come vertigini e sonnolenza in 26 pazienti. Nel gruppo Tramadolo+Paracetamolo solo 8 pazienti riferivano miglioramento del dolore al primo controllo, mentre al secondo 19 mostravano miglioramento della sintomatologia dolorosa e degli indici del R-FIQ. Nel gruppo FIBROMIAL FORTE in 15 pazienti migliorava la sintomatologia dolorosa al primo controllo e in 35 sia il dolore che gli indici del R-FIQ al termine del trattamento. Saltuariamente usati antidolorifici.

Conclusioni. La Fibromialgia patologia complessa, non ha terapia farmacologica univoca. Alla terapia fisica e cognitivo-comportamentale si associano farmaci non sempre risolutivi e con possibili effetti collaterali. In questo studio abbiamo valutato un nuovo integratore (FIBROMIAL 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 FIBROMIAL 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 più esteso soprattutto in quei pazienti che non rispondono alle terapie già in uso.

Keywords: *Fibromialgia, Fibromial forte, Dolore.*

P113-P137 SESSIONE POSTER 6

**CASI DIFFICILI, INNOVAZIONE TECNOLOGICA,
L'INFLUENZA DEL GENERE NELLA CURA
DELLE MALATTIE REUMATICHE**

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

VASCULITE CRIOGLOBULINEMICA IN PAZIENTE CON PORPORA, FENOMENO DI RAYNAUD NECROTIZZANTE E GLOMERULONEFRITE: DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO DI LINFOMA AD ESORDIO ATIPICO

P113

N. Mansueto, L. Lops, S. Sciacca, C. Rotondo, A. Corrado, F.P. Cantatore

U.O.C. Reumatologia Universitaria, Policlinico OO.RR Foggia

Scopo del lavoro. Le vasculiti crioglobulinemiche rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie, aventi in comune la crioglobulinemia (CG), ossia la presenza nel siero di crioglobuline, immunoglobuline che precipitano se esposte a temperatura inferiore ai 37°C. Sebbene la CG possa essere un riscontro asintomatico, in diversi casi può rappresentare la causa di diverse manifestazioni cliniche, inclusa porpora, poliartralgia, neuropatia periferica, e danno d'organo di diversa entità. Si distinguono tre tipi di CG: quella di tipo I, in cui la crioglobulina è una immunoglobulina monoclonale solitamente di tipo IgM o IgG; quella di tipo II, in cui una IgM monoclonale con attività FR lega una IgG policlonale; quella di tipo III in cui il complesso precipitante è formato da due anticorpi policlonali. Sebbene la forma di tipo I sia meno frequente (dal 10-15%), potrebbe essere la manifestazione di esordio di una patologia ematologica.

Materiali e Metodi. Paziente di 45 anni, fumatrice, calo ponderale di circa 10 kg. Da circa un mese poliartrite, astenia, grave fenomeno di Raynaud con marcata cianosi del II e del III dito del piede destro. Porpora a carico degli arti inferiori, deficit di forza e ipoestesia agli arti inferiori con difficoltà nella deambulazione. Capillaroscopia negativa. Negativi ANA, ENA, anti DNA, c ANCA e p ANCA. All'EMG evidenza di polineuropatia sensitivo-motoria arti superiori e inferiori. Crioprecipitato pari al 30%, di tipo IgM monoclonale. Glomerulonefrite a depositi di C3 confermata da biopsia renale (eseguita per riscontro persistente di proteinuria superiore a 2 g/24 h). Alla tipizzazione linfocitaria cellule linfoidi CD19 positive in misura superiore al 90%.

Risultati. Eseguita biopsia osteomidollare diagnostica per linfoma a cellule B a differenziazione plasmocitaria. Terapia vasodilatante e antiaggregante e plasmaferesi associata a rituximab+bendamustine con normalizzazione della proteinuria e della CG. Necessità di procedere a disarticolazione del II e III dito del piede destro per sopraggiunta gangrena secca. La CG può rappresentare l'esordio di una patologia complessa. La presenza di porpora, artralgie, polineuropatia, glomerulonefrite e fenomeno di Raynaud necrotizzante potrebbe suggerire la diagnosi di vasculite con interessamento dei piccoli e medi vasi. Solo un attento lavoro di equipe multidisciplinare consente di non tralasciare nessuna ipotesi.

Conclusioni. La CG di tipo I come manifestazione d'esordio di un linfoma a cellule B è un fenomeno piuttosto raro. Protocolli chemioterapici basati sul rituximab, si sono rivelati più efficaci rispetto al solo trattamento steroideo. La plasmaferesi può fornire un supporto della riduzione di tutti i sintomi legati alla sindrome da iperviscosità e migliorare l'outcome clinico. Nel nostro caso, la patologia ha avuto un esordio brusco determinando rapidamente compromissione multiorgano. Da qui la necessità di effettuare una corretta diagnosi differenziale in tutti i casi di porpora crioglobulinemica, al fine di non trascurare nessun aspetto utile a un corretto inquadramento diagnostico.

Keywords: *Crioglobulinemia, Glomerulonefrite, Fenomeno di Raynaud.*

OLLIER DISEASE, A CHALLENGING DIAGNOSIS IN A 21-YEAR-OLD FEMALE PATIENT

P114

D. Capocotta, S. Montalbano, M. Sodano, E. Tirri

U.O.S.D. Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli

Ollier disease is a rare non-familial bone disease that is characterized by multiple enchondromatosis with a typical asymmetrical distribution and confined to the appendicular skeleton.

A 21-year-old female patient presented to our outpatient clinic with a 1 year history of multiple swellings on the left side of the thorax. Swellings were painless and she did not complain of any other swelling anywhere in the body. There was no such history in her family. On examination, hard swellings were palpable on the fifth and sixth left ribs at the anterior axillary line. Overlying skin was normal. The laboratory test revealed no abnormality of phospho-calcium metabolism parameters and alkaline phosphatase.

Computed tomography (CT) of the chest showed multiple lytic lesions within the ribs on the left side. Lesions were intramedullary and caused expansion of the ribs without cortical disruption. In order to see the extent of skeletal involvement, patient underwent a technetium-99m methylene diphosphonate whole body scan. The bone scan showed multiple foci of increased activity involving the left anterior second, fifth, sixth, seventh, eighth, ninth rib, left iliac wing, left femur, and left second and fifth toes proximal phalanx. The lesions predominantly involved the tubular limb bones sparing the axial skeleton. The long bones of the right hemi-skeleton were unremarkable, representing unilateral involvement of the skeleton. Bone scan appearance was reported to be consistent with multiple enchondroma seen in Ollier's disease. Radiography assessment of the skeleton confirmed presence of multiple radiolucent, expansile, homogenous lesions on the left hemi-skeleton, with an oval or elongated shape and well defined, slightly thinned bone margins, without cortical erosion, suggestive of multiple enchondromas.

A whole body (18)F-fluorodeoxyglucose (FDG) PET/CT-scan confirmed well-defined hypo-dense lesions with no evidence of perilesional edema, with low increased 18F-FDG uptake within bone involved.

A biopsy from the left iliac crest bone confirmed that these lesions were enchondromas, composed of S-100 protein-positive chondrocytes of hyaline cartilage nodules with well-defined margins.

Written informed consent was obtained from the patient for publication of this case report and any accompanying images.

Reference

Silve C, Jüppner H. Ollier disease. *Orphanet J Rare Dis.* 2006; 1: 37.

Keywords: *Ollier disease, Enchondromatosis, Skeletal dysplasia.*



A CASE OF HENoch-SCHONLEIN PURPURA ASSOCIATED WITH OXYURIASIS IN A YOUNG ITALIAN BOY

P115

D. Capocotta, S. Montalbano, M. Sodano, E. Tirri

U.O.S.D. Reumatologia Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli

Henoch-Schonlein purpura (HSP), which is characterized by palpable purpura in conjunction with joint, gastrointestinal or renal involvement, is often reported to be associated with various infections, but rarely with intestinal parasitosis.

In October 2019, a 16-year-old male presented to our outpatient clinic with a 3 weeks lasting syndrome characterized by intermittent fever, malaise, proximal symmetrical myalgia, purpuric rash on the limbs and trunk, and intermittent testicular pain with mild scrotal edema. During the anamnesis, the patient also reported anal itching and pain that were worse at night. Physical examination revealed symmetric weakness affecting the proximal muscles of the legs and arms with burning dysesthesia and normal tendon reflexes; lung and cardiac examination were unremarkable; abdomen was not tender and hypochondriac organs were not palpable; no peripheral lymph nodes were palpable. The laboratory test revealed mild elevation of erythrocyte sedimentation rate (35 mm/h) and C-reactive protein (24 mg/L), normal creatin kinase levels; hepatitis panel, serology for Epstein-Barr virus and Cytomegalovirus, antinuclear antibodies, C3, C4, rheumatoid factor, C-ANCA and P-ANCA were negative. Urinalysis showed mild proteinuria (300 mg/24 h) and microscopic red blood cells (52 per high-power field). The electroneuromyography (ENMG) study revealed normal neural motor and sensorial conduction velocities. On ultrasonography, bilateral scrotal soft tissue thickening was noted. The clinical and laboratory findings were consistent with HSP, confirmed by skin biopsy that showed a leukocytoclastic vasculitis with deposition of immunoglobulin A within the vessel wall. Surprisingly, he was found to have positive stool for *Enterobius vermicularis*, so treatment was begun with albendazole (400 mg orally as a single dose, repeated after 14 days). After treatment, repeated stool examination after 2 weeks was performed. At the same time, high-dose intravenous methylprednisolone pulse therapy (500 mg for 3 days) followed by 3-months oral prednisone therapy led to the resolution of the clinical manifestations, and normalization of proteinuria with microscopic hematuria in 6 weeks, confirmed at 6-month follow up visit. To our best knowledge, very few cases of HSP triggered by intestinal parasitosis are reported in literature.

Written informed consent was obtained from the patient's parents for publication of this case report and any accompanying images.



Reference

Ergür AT, Cetinkaya O, Onarliog lu B. Paediatric patients with Henoch-Schönlein purpura followed up at Cumhuriyet University, Sivas, Turkey during 1993-1996 Role of parasitosis in the aetiology of Henoch-Schönlein purpura. *J. Trop. Pediatr.* 1999; 45: 177-8.

Keywords: *Henoch-Schonlein purpura, Oxyuriasis, Vasculitis.*

PIODERMA GANGRENOSO PERISTOMALE IN NEUTROPENIA FEBBRILE E MALATTIA DI BEHÇET AD IMPEGNO INTESTINALE: EFFICACIA E SICUREZZA DELL'INFLIXIMAB MINIMIZZANDO LO STEROIDE

P116

V. Manfrè, R. Agarinis, G. Del Frate, I. Giovannini, S. Zandonella Callegher, A. Sonaglia, E. Treppo, D. Colatutto, M. Binutti, S. Sacco, L. Quartuccio, S. De Vita

Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia, Udine

Il pioderma gangrenoso peristomale è una dermatosi neutrofila rara che si manifesta come complicanza post-operatoria locale del confezionamento di una ileo- o colostomia in esiti di una sottostante malattia infiammatoria intestinale. Il suo trattamento non è uniformemente validato, sebbene sia riconosciuta l'efficacia degli agenti anti-TNFalfa. Qui presentiamo il caso clinico di MD, donna di 69 anni, affetta dal 2017 da malattia di Behçet atipica HLA B51 negativa (aftosi orale recidivante; patergia e sviluppo di lesioni cutanee ulcerate diffuse; vasculite cerebrale; poliartrite simmetrica sieronegativa), in concomitante neutropenia febbrile nota dal 1999. Al profilo autoimmune negatività di ANA, ENA, anti DNA, FR e ACPA; lieve positività LAC, ACLA e anti GPI tipo 1 IgM; complemento non consumato. La malattia è risultata refrattaria a numerosi csDMARDs (idrossiclorochina, cloroquina, metotressato, ciclosporina, azatioprina), e solo parzialmente responsiva a G-CSF. Si avviava anche con intento steroid-sparing terapia con Anakinra off-label con iniziale discreto beneficio. Dopo alcuni mesi, in seguito a plurimi episodi di rettorragia, effettuate colonscopia e TC toraco-addominale che rilevavano una lesione stenotante-ulcerativa estesa per 9 cm a livello di ileo terminale. Ai plurimi campionamenti biotici della lesione: flogosi aspecifica della lamina propria, non displasia né neoplasia, esclusa malattia di Crohn (anche all'analisi EGDS). Il quadro clinico si complicava ulteriormente con addome acuto e rilievo all'imaging di perforazione ileale ascessualizzata. Sospeso l'Anakinra si sottoponeva la paziente a emicolectomia destra

con confezionamento di ileostomia terminale. L'esame istologico della lesione (vasculite, necrosi fibrinoide, periviscerite; non granulomi o neoplasia) confermava il sospetto clinico di impegno intestinale da malattia di Behçet. Durante il post-operatorio si rilevava importante rialzo degli indici di flogosi con microbiologici negativi e comparsa una vasta lesione ulcerativa peristomale a fondo sanioso e bordi violacei frastagliati, dolente, interpretata clinicamente come pioderma gangrenoso. Escluse diagnosi alternative come la sindrome DADA2 (analisi genetica negativa) e la sindrome PAMI (iperprotectinemia fecale ma normale zinchemia). Dopo revisione della letteratura, nonostante il rischio infettivo, si avviava terapia con Infliximab off-label (5 mg/kg) in associazione a metilprednisolone 0,5 mg/kg a scalare, che risultano terapeutamente molto efficaci sia per pioderma gangrenoso che per la malattia di Behçet intestinale. Si assisteva a pronta e duratura risposta clinica (regressione della lesione, scomparsa del dolore) e laboratoristica (negativizzazione di PCR e calprotectina fecale). Questo caso clinico supporta la scelta di Infliximab nei casi di pioderma gangrenoso peristomale, anche in associazione alla malattia di Behçet ad interessamento intestinale. Questo sia per ottenere una risposta clinica in assenza di alternative terapeutiche (controindicazione al reintervento chirurgico in questo caso), che per minimizzare l'uso prolungato di steroide a dosi elevate, che aumenta maggiormente il rischio infettivo.

Keywords: Pioderma gangrenoso, Behçet, Infliximab.

DIAGNOSI E TRATTAMENTO DI UN CASO DI SPONDILODISCITE ISOLATA NON INFETTIVA**P117****R. D'Alessandro, S. Gentileschi, M. Fabbroni, M. Bardelli, C. Baldi, L. Cantarini, B. Frediani***¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena*

Scopo del lavoro. Descrivere il processo di diagnosi e trattamento di un caso di spondilodiscite su base infiammatoria.

Materiali e Metodi. Raccolta retrospettiva dei dati clinici e terapeutici di un paziente affetto da spondilodiscite, trattato presso la nostra struttura.

Caso Clinico. Descriviamo il caso di una paziente di 62 anni con una storia di rachialgia a carattere infiammatorio (associata a rigidità perlopiù mattutina), leggera febricola e modesto incremento della proteina C reattiva (PCR). Una risonanza magnetica del rachide in toto mostrava segni di infiammazione a livello del disco intervertebrale D6-D7. Sulla base del reperto radiologico, associato alla clinica e alla positività del test quantiFERON, veniva posta diagnosi di spondilodiscite su base infettiva (tubercolare). Alla paziente veniva somministrato quindi un trattamento anti-tubercolare completo coadiuvato da anti-infiammatori per il controllo della sintomatologia. Dopo un iniziale miglioramento, la paziente presentava una nuova riesacerbazione del dolore e della rigidità del rachide. Una nuova risonanza magnetica mostrava una estensione del coinvolgimento infiammatorio ai corpi di ben 6 vertebre dorsali (Figura 1A). Dopo avere escluso ulteriori cause infettive o neoplastiche mediante approfondimenti laboratoristici ed una biopsia ossea vertebrale, la paziente veniva valutata presso il nostro centro con il sospetto clinico di spondiloartrite assiale. Ulteriori indagini anamnestiche e biomorali testimoniavano la negatività per l'HLAB27, un modesto incremento degli indici di flogosi e l'assenza di storia familiare o personale di psoriasi, patologie infiammatorie intestinali, uveite o altre pa-

tologie di interesse reumatologico. Una Risonanza magnetica del Bacino mostrava la totale assenza di impegno infiammatorio a livello delle articolazioni sacro-iliache. Sulla base dei reperti radiologici, clinici e laboratoristici si poneva quindi diagnosi di spondilodiscite in axial-SpA, avviando un trattamento immunosoppressivo con un inibitore del TNF-Alfa, adalimumab, al dosaggio di 40 mg ogni 14 giorni (associato a opportuna profilassi con isoniazide alla luce della persistente positività del test quantiFERON). Al controllo a 3 mesi la paziente riferiva un consistente miglioramento della sintomatologia generale, con una pressoché totale scomparsa del dolore e della rigidità. Una nuova Risonanza del rachide eseguita a 6 mesi dall'inizio del trattamento (Figura 1B), mostrava una netta riduzione dell'edema osseo in corrispondenza delle sedi precedentemente coinvolte.

Ad oggi, dopo 24 mesi, la paziente prosegue il trattamento immunosoppressivo e risulta ancora in completa remissione clinica.

Discussione. Il nostro caso descrive l'insorgenza atipica di una spondiloartrite ad esclusivo interessamento del rachide. Sebbene la maggior parte delle spondilodisciti riconosca una eziologia di tipo infettivo, va sempre ricordato che esse rientrano, così come la presenza di edema osseo dei corpi vertebrali, tra le manifestazioni tipiche delle spondiloartriti sieronegative.

Keywords: Spondilodiscite, anti-TNFalfa, Assiale.



IL PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE E INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NELLA REAL LIFE: NUOVE OPPORTUNITÀ TERAPEUTICHE P118

C. Vacchi¹, A. Manfredi², G. Cassone¹, S. Cerri³, F. Luppi⁴, G. Della Casa⁵, C. Salvarani², M. Sebastiani²

¹PhD Program in Clinical and Experimental Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena;

²S.C. Reumatologia, Modena; ³S.C. Pneumologia, Modena; ⁴S.C. Pneumologia, Monza; ⁵S.C. Radiologia, Modena

Introduzione. L'interstiziopatia polmonare (IP) rappresenta una grave manifestazione extra-articolare in corso di artrite reumatoide (AR). La terapia di questi pazienti è complessa, per l'elevato rischio infettivo e la supposta tossicità polmonare dei DMARDs.

Descriviamo qui un paziente affetto da AR-IP complicato da frequenti episodi infettivi e trattato con successo con tofacitinib. Le caratteristiche cliniche sono riassunte nella figura.

Caso Clinico. Uomo di 52 anni con diagnosi di AR nell'aprile 2012. In anamnesi, pregressa abitudine tabagica, ipertensione arteriosa, dislipidemia, steatoepatite, obesità di II grado. All'esordio erosioni articolari a mani e polsi, positività di fattore reumatoide (40 UI/mL) e anticorpi anti-citrullina (110 U/mL).

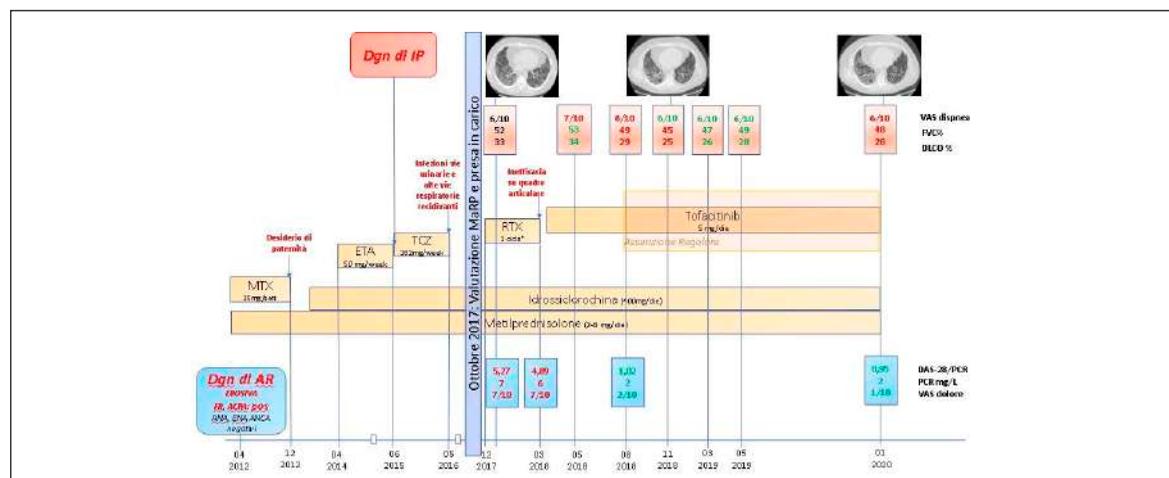
Il paziente veniva inizialmente trattato con metotressato, idrossiclorochina (HCQ) ed etanercept, sostituito con tocilizumab nel giugno 2015 per riscontro di IP. La terapia con tocilizumab veniva però sospesa dopo un anno per infezioni ricidivanti alle vie urinarie e alte vie respiratorie, per cui il paziente veniva successivamente trattato solo con steroidi a basso dosaggio e HCQ fino a ottobre 2017, quando si rivolgeva al nostro ambulatorio multidisciplinare reumatologico/pneumologico (MaRP) per la riattivazione della AR e per peggioramento di dispnea e tosse. Si riscontrava severo deficit restrittivo, marcata riduzione negli scambi gassosi alla DLCO, desaturazione significativa al test del cammino e un quadro avanzato di usual interstitial pneumonia alla Tc del torace ad alta risoluzione. Si impostava ossigeno-terapia domiciliare e si proponeva terapia con Rituximab, che risultava però inefficace

sul quadro articolare dopo 3 mesi. Discusso collegialmente il caso, in accordo con il paziente, si richiedeva terapia con tofacitinib, che il paziente iniziava a marzo 2018 e che permetteva una rapida risposta clinica sul quadro articolare.

Nei primi 6 mesi di terapia il paziente doveva però interrompere frequentemente il farmaco per infezioni respiratorie e urinarie. L'artrite alternava quadri di riattivazione e remissione ad ogni sospensione/ripresa della terapia. Da luglio 2018 gli episodi infettivi cessavano, si otteneva una remissione stabile del quadro articolare e il paziente assumeva regolarmente il farmaco. Durante i primi 6 mesi di terapia con tofacitinib il quadro polmonare presentava una stabilizzazione rispetto ai mesi precedenti, osservando comunque un lento declino della funzione respiratoria. Successivamente il paziente presentava un progressivo miglioramento soggettivo della dispnea, che si associava ad un recupero dei valori di FVC e DLCO, che permangono stazionari da allora, come anche il quadro radiologico.

Discussione. Nei pazienti affetti da AR-IP gli eventi infettivi rappresentano una frequente causa di morbilità e di scarsa aderenza terapeutica. Nel caso da noi descritto, sfruttandone la breve emivita, tofacitinib consentiva un'adeguata gestione del quadro articolare nonostante la necessità di sospendere ripetutamente il farmaco per episodi infettivi intercorrenti. Contestualmente si osservava una buona sicurezza sul quadro respiratorio che sembrava stabilizzarsi rispetto al passato.

Keywords: Artrite reumatoide, Interstiziopatia polmonare, Terapia.



Legenda: Dgn: diagnosi; AR: artrite reumatoide; Ip: interstiziopatia polmonare; FR: fattore reumatoide; ACPA: anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato; ANA: anticorpi anti-nucleo; ENA: antigeni nucleari estraibili; ANCA: anticorpi anti citoplasma dei neutrofilii; MTX: metotressato; ETA: etanercept; TCZ: tocilizumab; RTX: rituximab; DAS-28: disease activity score calcolato sulla base di PCR su 28 articolazioni; VAS: visual analogic scale; PCR: proteina C reattiva; PVC: forced vital capacity; DLCO: diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide; MaRP: malattie rare del polmone.

SARCOIDOSI AD ESORDIO ATIPICO: UNA LOMBALGIA PERSISTENTE**P119****E. Celletti, L. Rotunno, E. Sabatini, M. Di Penta, F. Cipollone***Istituto di Clinica Medica, Università G. d'Annunzio, Chieti*

Scopo del lavoro. La sarcoidosi è una patologia autoimmune caratterizzata da noduli granulomatosi multipli che possono colpire diversi organi e apparati. La sintomatologia iniziale è spesso caratterizzata da tosse e dispnea in quanto frequentemente il primo organo colpito è il polmone, ma l'esordio può essere variabile in base all'interessamento viscerale o scheletrico.

Materiali e Metodi. Una donna di 57 anni giungeva alla nostra osservazione per la comparsa di artralgie diffuse da circa tre anni, in particolare a carico del rachide lombo-sacrale e del bacino, con una sintomatologia tipica per lombalgia infiammatoria. Venivano richiesti esami laboratoristici e strumentali che mostravano solo un minimo aumento degli indici di flogosi, mentre alla RMN del rachide e del bacino si evidenziava una sacroileite bilaterale e la presenza di crolli vertebrali multipli (D10, D11, L1, L3, L4). Veniva richiesta MOC DEXA che indicava la presenza di una osteoporosi del rachide (T score L -2,5; nella norma il T score femorale). La paziente negava terapia steroidea cronica o altra patologia di rilievo in anamnesi.

Risultati. La paziente veniva dunque ricoverata per accertamenti nel sospetto di patologia sistemica autoimmune o eteroplasica. Effettuava valutazione ematologica che escludeva il sospetto di mieloma multiplo. Veniva pertanto richiesta PET-TC total body che evidenziava, invece, piccole forma-

zioni nodulari a livello polmonare e linfonodi ipercaptanti in sede sovraclaveare ed ilare, nonché iperfissazione diffusa del tracciante su tutti i metameri del rachide. Veniva quindi consigliata EBUS delle lesioni polmonari per esame istologico per confermare il sospetto clinico di una sarcoidosi. Collateralmente veniva riscontrata una embolia polmonare ed avviata terapia anticoagulante con EBPM.

La diagnosi bioptica confermava la presenza di una sarcoidosi e veniva pertanto avviata terapia con steroide a basso dosaggio e vista la presenza concomitante di sacroileite veniva proposta terapia con infliximab. Per le fratture vertebrali si introduceva terapia con Denosumab.

Conclusioni. L'associazione tra sarcoidosi e spondiloartrite è nota da tempo e riportata in un recente lavoro in circa il 23% dei pazienti con diagnosi di sarcoidosi e lombalgia. Per quello che riguarda la presenza di fratture vertebrali, si è visto come queste siano più frequenti nei pazienti con sarcoidosi a prescindere dalla terapia effettuata, mentre le fratture non vertebrali aumenterebbero di frequenza solo dopo l'introduzione di terapia steroidea. Questo caso clinico evidenzia le difficoltà diagnostiche che si possono nascondere dietro un sintomo aspecifico e di riscontro comune come la lombalgia.

Keywords: *Lombalgia, Fratture, Sarcoidosi.*

MORBO DI STILL DELL'ADULTO COMPLICATO DA SINDROME DA ATTIVAZIONE MACROFAGICA: UTILITÀ DELL' ANAKINRA A DOSAGGIO ELEVATO **P120**

G. Del Frate, V. Manfrè, R. Agarinis, D. Colatutto, M. Binutti, A. Sonaglia, E. Treppo, I. Giovannini, S. Zandonella Callegher, L. Quartuccio, S. Sacco, S. De Vita

Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine

Il Morbo di Still dell'Adulto è una rara malattia infiammatoria sistemica che può aggravarsi fino al 15% dei casi con la Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS), una complicanza ad elevato rischio di mortalità. Il rialzo delle transaminasi è un reperto laboratoristico che si riscontra nel Morbo di Still dell'Adulto, tuttavia può essere attribuito a molteplici cause, come terapie farmacologiche, virus epatotropi o altre malattie del fegato.

MG è una donna di 42 anni, originaria dall'Est Europa, non consuma alcolici, dislipidemia in trattamento con statine, con diagnosi inizialmente di Artrite Reumatoide, poi di Morbo di Still dell'Adulto. Inizialmente responsiva allo steroide, al tentativo di decalage si verificava riacutizzazione di malattia. Si avviava perciò methotrexate. Al raggiungimento di basse dosi di steroide, nuovo incremento transaminasi e GGT, attribuito a tossicità epatica da methotrexate, che veniva sospeso, ripristinando steroide al dosaggio iniziale. Si verificava graduale rientro delle transaminasi, persistendo rialzo GGT. Al nuovo tentativo di decalage, ripresa della sintomatologia articolare: avviava idrossiclorochina, poi sospesa per reazione allergica. Per non controllo di malattia, si dava indicazione a Tocilizumab. Tuttavia, allo screening, si evidenziava contatto con HBV e TBC latente, pertanto si avviava Isoniazide. Comparivano febbre ed aumento transaminasi e GGT: nel sospetto di possibile colangite associata a riattivazione di malattia veniva trattata con steroide e terapia antibiotica. Persisteva rialzo GGT: escluse epatopatie autoimmuni, venivano sospese isoniazide

e statina. Si avviava Rifampicina e si impostava terapia con Anakinra, tentando nuovamente decalage steroideo. A seguito di esposizione a basse temperature, si ripresentava febbre fino a 40°C, rash cutaneo, artralgie, incremento indici flogosi e transaminasi: esclusa infezione, si avviava terapia steroidea ad alte dosi per riattivazione di malattia. Tuttavia, per persistenza di picchi febbrili, incremento della ferritina e trigliceridi, consumo piastrine e fibrinogeno si sospettava iniziale MAS. Si infondevano boli di metilprednisolone, immunoglobuline e si impostava Anakinra a doppio dosaggio ottenendo progressiva risoluzione del quadro. Ad indici di flogosi e funzionalità epatica in range, si dimezzava dosaggio Anakinra con riavvio di methotrexate a basse dosi permettendo così il decalage steroideo. Per ipercolesterolemia si riavviava statina. A 5 mesi persiste benessere, non rialzo delle transaminasi e completo rientro della colestasi.

Il caso descritto dimostra innanzitutto l'importanza del raggiungimento di remissione stabile della malattia; in secondo luogo, che il rialzo delle transaminasi deve far pensare a non sufficiente controllo di malattia. Inoltre, Anakinra ad alte dosi si è rivelato efficace nel trattamento del Morbo di Still dell'Adulto complicato da MAS, confermando che alcuni pazienti necessitano un blocco dell'interleuchina 1 ad alte dosi per spegnere l'infiammazione nelle sindromi auto-infiammatorie.

Keywords: *Still, MAS, Anakinra.*

MALATTIA DI CASTLEMAN: UN CASO CLINICO DI DIAGNOSI DIFFERENZIALE CON CONNETTIVITE **P121**

L. Lops, S. Stefania, S. Sciacca, N. Mansueto, A. Altomare, C. Rotondo, A. Corrado, F.P. Cantatore

U.O.C. Reumatologia Universitaria - OO.RR - Università di Foggia

Scopo del lavoro. La malattia di Castleman (MC) comprende numerosi disordini linfoproliferativi con differente patogenesi e manifestazioni cliniche proteiformi. La MC è caratterizzata da iperplasia linfatica angiofollicolare. Si distinguono una forma limitata (MCI), più frequente, e una forma diffusa (MCD), più rara, che colpisce più linfonodi e/o sedi extra linfonodali. Le MCI anche se sono spesso asintomatiche, possono causare dolori al torace o all'addome, da compressione determinata dalla voluminosa massa linfonodale. I siti più colpiti sono l'addome, i linfonodi superficiali e il mediastino. Più raramente si osservano sintomi sistemici, quali astenia, febbre, dimagrimento. Le MCD sono sempre sintomatiche. Si osserva dimagrimento e febbre. È frequente la presenza di poliadenopatia periferica, epatomegalia e/o splenomegalia, sindrome POEMS. Spesso è associata alla presenza del virus HHV-8. La diagnosi di MC si basa sull'analisi istologica del linfonodo, che rivela un'iperplasia linfatica angiofollicolare, sebbene questo reperto sia non specifico e si possa riscontrare anche nell'artrite reumatoide, sindrome di Sjögren, immunodeficienze congenite, emopatie, vaccinazioni, sifilide, alcune malattie cutanee e glomerulonefriti membranose. Queste diagnosi devono essere escluse prima di porre diagnosi di MC.

Materiali e Metodi. Donna di 63 anni. Storia clinica insorta nel 2018 con artrite a carico di mani e polsi, associata ad ANA positività, anemia, leucopenia con linfocitopenia, ed aumento indici di flogosi. Pregressa diagnosi di connettivite indifferenziata in trattamento con MTX 15 mg/sett. Nel 2019 comparsa di dispnea da sforzo e successiva insufficienza respiratoria in

trattamento con ossigeno terapia e broncodilatatori. Agli esami ematochimici riscontro di anemia e leucopenia, VES 80 mm/h, PCR 3,33 ml/dl, anti-DNA+, ANA+. La TC polmonare mostrava ispessimento della trama interstiziale peri-bronco vasale con evidenza di alcune strie fibrotiche e piccole bronchiectasie da trazione in sede basale bilaterale. Tralci fibrodisventilativi al segmento mediale del lobo medio. Piccola ed irregolare area di consolidazione parenchimale in corrispondenza del LID, in sede para-vertebrale, con associata falda di versamento pleurico. Erano altresì presenti linfonodi di dimensioni massime peri-centimetriche in ambito mediastinico e linfoadenomegalie (max 20 mm) nello scavo pelvico ed in particolare in sede iliaco-otturatoria sinistra, oltre a linfonodi peri-centimetrici in sede para-aortica, in sede inter-aorto-cavale ed in adiacenza al tripode celiaco.

Risultati. La biopsia linfonodale è risultata dirimente per la diagnosi di MC, sebbene il quadro clinico, laboratoristico e strumentale fosse suggestivo di una possibile connettivite.

Conclusioni. Questo caso dimostra come la MC possa simulare una connettivite come il LES, la connettivite mista o la connettivite indifferenziata, considerando che molte malattie autoimmuni possono presentarsi con linfoadenopatie o che nell'ambito della MC si possa presentare la positività di ANA and anti-dsDNA. La biopsia linfonodale resta il golden standard per la diagnosi differenziale in casi particolarmente dubbi.

Keywords: Malattia di Castleman, Connettivite, ANA.

EFFICACIA A LUNGO TERMINE DI CANAKINUMAB IN UN CASO DI SINDROME DI SCHNITZLER

P122

A. Finucci, M.C. Ditto, S. Parisi, C.L. Peroni, R. Borrelli, E. Fusaro

A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

Scopo. La sindrome di Schnitzler (SSCH) è una malattia sistemica rara, a patogenesi autoinfiammatoria. Nel 2012 i criteri di Strasburgo hanno apportato un importante ausilio diagnostico per il clinico, tuttavia, la diagnosi differenziale resta un processo complesso. Descriviamo il caso di un paziente caucasico di 57 anni, giunto alla nostra osservazione per la presenza di artrite, ipergammaglobulinemia, linfadenomegalie e rash orticarioide diffuso.

Materiali. La storia clinica del paziente iniziava nel 2007 presso un altro centro reumatologico. In anamnesi, una diagnosi di MGUS e familiarità per linfoma. Il paziente presentava artrite delle ginocchia, febbre e rash cutaneo del cuoio capelluto, interpretato come psoriasi. Venivano richiesti degli esami laboratoristici (markers dell'epatite B e C, quantitativo di ANA, ENA, ANCA, RF, ACPA, crioglobuline) risultati negativi. Veniva formulata diagnosi di artrite psoriasica ed impostato trattamento con metotressato (MTX) 10 mg sc/settimana e prednisone (PDN) 5 mg/die. Dopo un mese, il MTX veniva sospeso per epatotossicità, era introdotta ciclosporina A (sospesa dopo un mese per inefficacia) e in seguito sulfasalazina e cloroquina, sospese per insorgenza di rash orticarioide diffuso. Il paziente continuava a presentare febbre ed artrite, pertanto si sospettava un'artrite reattiva con riscontro di U. Urealyticum al tampone uretrale ed impostata relativa terapia antibiotica, senza beneficio. Nel 2008, sulla base di rash ricorrente, picchi febbrili e gammopatia monoclonale, veniva ipotizzata una diagnosi di vasculite o di SSCH. Nel tentativo di controllare il rash, si introduceva terapia con dapsonsone, senza beneficio. Si osservava un miglioramento cutaneo e articolare

con PDN 12,5 mg die. Nel 2012, era prescritto adalimumab 40 mg/2 settimane, sospeso dopo 6 mesi per inefficacia e nello stesso periodo, si obiettivava una splenomegalia. Alla PET, si riscontrava uptake del 18F-FDG a livello delle principali stazioni linfonodali, pertanto, il paziente era sottoposto a biopsia midollare (negativa per patologie proliferative) e biopsia linfonodale, dimostrante dei foci di infiammazione granulomatosa e presenza di Actinomyces all'esame culturale. Si impostava quindi terapia antibiotica, senza variazioni del quadro. Il PDN veniva mantenuto a diversi dosaggi fino a Settembre 2017, data in cui il paziente veniva splenectomizzato per ulteriore aumento delle dimensioni della milza. A seguire, sviluppava un NSTEMI, trattato con un triplo by-pass coronarico. Durante il ricovero, per la presenza di rash e ipergammaglobulinemia, il dermatologo poneva il sospetto di eritema elevatum diutinum. Il paziente giungeva per la prima volta alla nostra attenzione durante il ricovero. Il sospetto dermatologico veniva escluso sulla base della precedente mancata risposta al dapsonsone e veniva posta diagnosi di SSCH sulla base dei criteri di Strasburgo e impostata terapia (Tab. I).

Conclusioni. La SSCH è una patologia complessa, il cui percorso diagnostico non sempre è lineare. Una maggiore conoscenza della sindrome e l'utilizzo di inibitori dell'IL1 hanno cambiato l'outcome della patologia, permettendo il raggiungimento di una remissione clinica persistente.

Keywords: *Sindrome di Schnitzler, Canakinumab, Remissione sostenuta.*

Tabella I

Esame Obiettivo	Esami di laboratorio
Artrite delle MCF, ginocchia, caviglie Rash papulare diffuso Linfadenomegalie ascellari e laterocervicali	Leucitosi neutrofila (GB 13980/ μ l, 12260/ μ l neutrofili) Aumento degli indici di flogosi (CRP 80,9 mg/L, ESR 76 mm/h) Gammopatia monoclonale IgG K
Terapia	Risultati
Ottobre 2017: inizio Anakinra 100 mg 1fl sc/die	Miglioramento dell'artrite, normalizzazione dell'ipergammaglobulinemia e riduzione di VES e PCR. Mancata risposta del rash orticarioide al trattamento
Aprile 2018: incremento dosaggio Anakinra a 100 mg 1 flx2 al giorno. La dose di PDN veniva mantenuta a 10 mg/die, in considerazione della storia cardiologica del paziente	Al tentativo di tapering steroideo, il paziente presentava dei flares cutanei.
A Settembre 2018: inizio Canakinumab 150 mg sc ogni 8 settimane e progressivo tapering del PDN fino a 2,5 mg	Risoluzione completa della sintomatologia clinica e normalizzazione degli indici di flogosi e della conta dei leucociti.
Giugno 2020: Paziente attualmente in remissione persistente	

IMPATTO DELLA TERAPIA CON TOCILIZUMAB IN PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE LONGSTANDING COMPLICATASI CON AMILOIDOSI RENALE **P123**

S. Panaro¹, M. Filippini², L. Andreoli¹, A. Tincani¹, F. Franceschini¹

¹Unità Operativa di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia;

²Unità Operativa di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili di Brescia

Introduzione. L'amiloidosi sistemica da Siero Amiloide A (SAA) è una delle complicanze a lungo termine più gravi dell'Artrite Reumatoide (AR). Nel caso presentato mettiamo in luce il carattere insidioso dell'amiloidosi renale e il razionale d'impiego di Tocilizumab (TCZ) in questo setting.

Caso Clinico. Riportiamo il caso di una donna di 56 anni, affetta da AR sieropositiva agli ACPA, sieronegativa al FR, con impegno poliartrite erosivo da oltre 27 anni.

La paziente veniva trattata inizialmente con cortisonici a basso dosaggio, ciclosporina e idrossiclorochina, poi methotrexate (MTX) 15 mg/settimana, con scarso beneficio (CDAI: 23).

Nel 2009 la paziente veniva trattata con Adalimumab, sostituito nel 2011 da Golimumab per fallimento secondario. Anche questo farmaco veniva sospeso (fallimento primario) in favore di Abatacept (ABA) ev. Proseguiva con la terapia impostata (ABA+MTX) con beneficio fino ad Ottobre 2018 (CDAI: 5), quando si registravano un graduale deterioramento della funzione renale (fino a quel momento la clearance della creatinina si attestava intorno ai 50 ml/min) e la comparsa di proteinuria in rapida evoluzione verso il range nefrosico, resistente all'ACE-I.

Durante il ricovero in nefrologia risultavano negativi anti-dsDNA, ENA, ANCA; C3, C4, VES, PCR, SAA erano nella norma. La biopsia renale documentava marcato accumulo di fibrille di SAA in tutti i glomeruli analizzati, in sede interstiziale, tubulare (con aree di atrofia) e a carico delle arteriole. Posta diagnosi di amiloidosi renale secondaria AA, si avviava terapia con TCZ in sostituzione ad ABA (02/2019).

Dopo sette mesi di trattamento farmacologico si è osservata la progressiva normalizzazione della proteinuria (400 mg/24

h ad agosto 2019), mantenimento lo stato di bassa attività di malattia (CDAI: 5). La clearance della creatinina ha invece proseguito la sua lenta, inesorabile riduzione, fino all'ultimo dato di Marzo 2020 (31 ml/min).

Discussione. L'AR rappresenta la principale causa di amiloidosi secondaria (AA).

I reni sono gli organi primariamente coinvolti; seguono in ordine il tratto gastroenterico e il miocardio.

L'amiloidosi AA è solitamente appannaggio di AR sieropositive, aggressive, attive, long-standing.

Il presupposto clinico affinché si sviluppino amiloidosi è che vi sia flogosi attiva, con incremento di indici di flogosi e SAA.

Nel nostro caso emergono alcune peculiarità: indici di flogosi costantemente normali nei 7 anni antecedenti la diagnosi di amiloidosi renale; SAA "normale" alla diagnosi (<10 mg/L).

Il caso presentato dimostra come la normalità del quadro laboratoristico e il buon controllo dell'artrite non permettano di escludere un'amiloidosi renale, la cui diagnosi di certezza resta istologica.

L'inibizione di IL-6R consente di ridurre la sintesi epatica di PCR e SAA.

Sulla base delle prime evidenze in letteratura, down-regolare la pathway di IL-6 sembra avere un'azione anti-proteinurica, ma non agire sui depositi di amiloide presenti (funzionalità renale).

È ipotizzabile che nella patogenesi del danno da amiloidosi non vi sia solo l'irreversibile ingombro sterico.

Keywords: Artrite reumatoide, Tocilizumab, Amiloidosi.

MENINGITE UNILATERALE IN UNA PAZIENTE AFFETTA DA ARTRITE REUMATOIDE

P124

C. Scirocco¹, C. Tortorella², A. Petrunaro², L. Tufano², P. Galizia², A. Pingi³, L. Prosperini², C. Gasperini², G.D. Sebastiani¹

¹U.O.C. Reumatologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma; ²Dipartimento Neuroscienze Testa Collo, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma;

³U.O.C. Neuroradiologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma

Una paziente di 40 anni affetta da artrite reumatoide (AR) accedeva in pronto soccorso per esordio acuto, al mattino al risveglio, di astenia degli arti di destra associata a ripetute clonie dell'arto inferiore omolaterale. Nei due giorni precedenti l'insorgenza dei sintomi aveva presentato cefalea e cervicalgia, in assenza di febbre.

L'AR era stata diagnosticata da sei mesi ed era caratterizzata da interessamento poliarticolare con impegno di mani, polsi, piedi e ginocchia e positività degli anticorpi anti-peptidi citrullinati e del fattore reumatoide. La paziente assumeva farmaco anti-TNF (certolizumab pegol) e basse dosi di glucocorticoidi, con beneficio. Non riferiva ulteriori comorbidità.

In urgenza veniva eseguita una TC cerebrale che non mostrava alterazioni degne di nota. L'analisi del liquido cerebrospinale mostrava lieve aumento del contenuto proteico, lieve pleiocitosi e normale livello di glucosio, mentre il film-array per la ricerca di virus e batteri, i test colturali per germi aerobi/anaerobi e i test di amplificazione genica del DNA per la ricerca su liquor del micobatterio tubercolare e degli altri micobatteri risultavano negativi. Il livello sierico di IgG4 era nella norma. Una risonanza magnetica cerebrale (RMN) evidenziava incremento dell'intensità di segnale a livello della corteccia fronto-parietale sinistra, nelle sequenze DWI e FLAIR, senza restrizione del segnale ADC, e a livello della lepto- e pachimeninge di sinistra, compatibile con quadro di meningite unilaterale (Figura 1A). Nel sospetto di meningite reumatoide, il certolizumab veniva sospeso e veniva iniziata terapia con farmaco antiepilettico ed alte dosi di metilprednisolone, con rapido miglioramento sia del quadro clinico che delle alterazioni evidenziate alla RMN (Figura 1B).

La meningite rappresenta una complicanza rara e severa dell'AR, che può comparire indipendentemente dalla durata e attività di malattia, ed è gravata da un alto tasso di mortalità (1-3). Una diagnosi rapida è fondamentale per intraprendere tempestivamente la terapia appropriata e migliorare l'outcome nella gestione di tale complicanza.

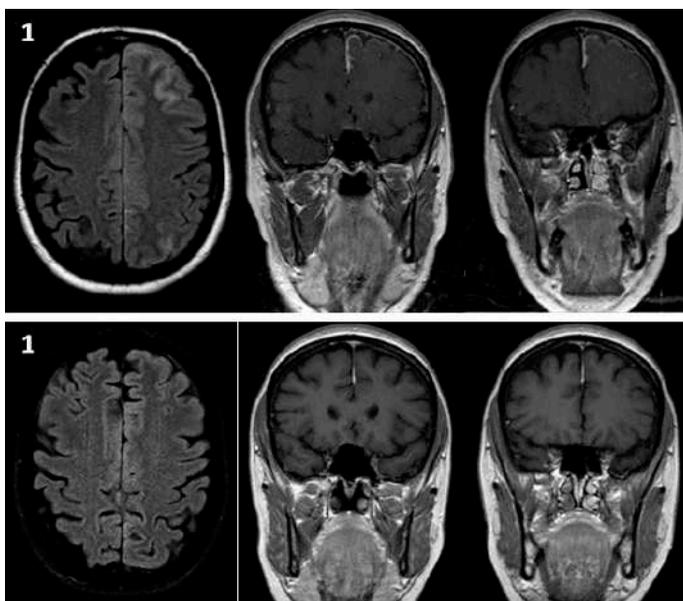
La biopsia è spesso necessaria per dirimere i dubbi sulla natura del processo flogistico meningeo e consentire una diagnosi certa. Tuttavia, la presenza di un coinvolgimento asimmetrico evidenziabile con RMN cerebrale, integrata da opportune sequenze, sembra suggerire che l'eziologia della flogosi meningeale sia secondaria alla patologia articolare.

La caratteristica unilaterale dell'interessamento delle meningi, in associazione agli esami sul liquor cerebrospinale, può essere un valido aiuto nella diagnosi differenziale, consentendo di evitare una procedura invasiva.

Bibliografia

1. Seok-Jin C, Young Ho P, Jin Ah K. Asymmetric meningeal involvement is a common feature of rheumatoid Meningitis. *Neurology*. 2017; 88; e108-e110.
2. Yaguchi M, Yaguchi H. Unilateral supratentorial lesion due to rheumatoid meningitis on MRI. *Intern Med*. 47: 1947-1948, 2008.
3. Kato T, Hoshi K, Sekijima Y, et al. Rheumatoid meningitis: an autopsy report and review of the literature. *Clin Rheumatol*. 22: 75-480, 2003.

Keywords: Meningite, RMN, Artrite reumatoide.



STUDIO DELLA MODULAZIONE DEI PROCESSI FIBROTICI IN UN MODELLO IN VITRO: POSSIBILE TERAPIA DELLA FIBROSI INDOTTA DALLE MALATTIE INFIAMMATORIE AUTOIMMUNI CON CELLULE STAMINALI DELLA POLPA DENTALE UMANA

P125

E. Pignatti¹, A. Pisciotta¹, L. Bertoni¹, G. Bertani¹, R. Di Tinco¹, P. Azzoni¹, S. Fieni¹, C. Salvarani^{1,2,3}, G. Carnevale¹
¹Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia, Dipartimento Chimomo, Modena; ²Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; ³Struttura Complessa di Reumatologia, Azienda Unità Sanitaria Locale di Reggio Emilia - IRCCS, Reggio Emilia

Background e Scopo. Nelle malattie autoimmuni, l'infiammazione immuno-mediata determina il danno d'organo. I corticosteroidi, i farmaci immunosoppressori tradizionali, o gli agenti biotecnologici rappresentano la terapia per la maggior parte delle malattie autoimmuni nonostante i molteplici effetti collaterali. Una terapia alternativa quanto innovativa potrebbe essere rappresentata dall'impiego di cellule staminali mesenchimali adulte. Le cellule staminali isolate dalla polpa dentale (DPSCs) sono caratterizzate da un alto tasso di proliferazione, bassa immunogenicità e dalla capacità di differenziare in diversi lineages grazie alla loro origine ecto-neuromesenchimale.

Lo scopo di questo lavoro è stato valutare i meccanismi attraverso cui le DPSCs sono in grado di indurre una diminuzione della fibrosi tissutale.

Materiali e Metodi. A tal fine è stato allestito un modello in vitro di fibrosi mediante l'utilizzo e differenziamento, tramite stimolazione con TGF-1, di fibroblasti umani. Il commitment di questi ultimi in miofibroblasti, gli effettori del processo fibrotico, è stato osservato tramite analisi morfologica e, successivamente, confermato tramite analisi di immunofluorescenza confocale per l'espressione di markers pro-fibrotici, quali -SMA, COL1A e FN1. Inoltre, tramite analisi di real-time PCR è stata valutata l'espressione dei geni ACTA2, HDAC4, SPARC e TNC. Le DPSCs sono state isolate da polpe dentali di soggetti sani (n=3) ed immunoselezionate mediante MACS per gli antigeni di superficie c-Kit e STRO-1. In seguito, per valutare gli effetti paracrini ed immunomodulatori delle

DPSCs, è stata allestita una co-cultura indiretta tra le DPSCs e fibroblasti precedentemente indotti al differenziamento in miofibroblasti.

Risultati. Al termine della co-cultura, i miofibroblasti mostravano un apprezzabile cambiamento morfologico. Successive valutazioni di Western Blot hanno dimostrato un'espressione ridotta di -SMA nei fibroblasti trattati con TGF-1 per 7 giorni e posti in seguito in co-cultura con le DPSCs rispetto allo stesso gruppo indotto solamente al differenziamento (p<0.001) (Fig. 1), e di COL1A e FN1 all'osservazione in immunofluorescenza confocale (Fig. 2). Questi dati sono stati ulteriormente confermati da analisi di real-time PCR che hanno rivelato una riduzione dei livelli di espressione ACTA2, gene che codifica per -SMA, a seguito della co-cultura con le DPSCs (p<0.001 vs fibroblasti + TGF-1) a 7 giorni. Significativa è anche la riduzione dell'espressione di altri marcatori pro-fibrotici quali COL1A, FN1 e SPARC (p<0.05, p<0.01, p<0.001, rispettivamente, vs fibroblasti + TGF-1) a 7 giorni (Fig. 3).

Conclusioni. I risultati ottenuti suggeriscono la capacità delle DPSCs di modulare i processi fibrotici inducendo una reversione del fenotipo dei miofibroblasti. Ciò risulta di primaria importanza nell'ottica di un'applicazione in medicina rigenerativa, in cui gioca un ruolo chiave non soltanto l'integrazione delle DPSCs nel tessuto danneggiato, ma anche la capacità di poter impedire o revertire l'instaurarsi di una condizione fibrotica che impedirebbe un corretto recupero funzionale.

Keywords: Fibrosi, Infiammazione, DPSCs.

Figura 1 - Analisi di Western-bolt e real-time PCR.

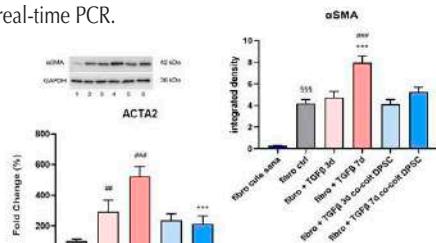


Figura 3 - Analisi di real-time PCR.

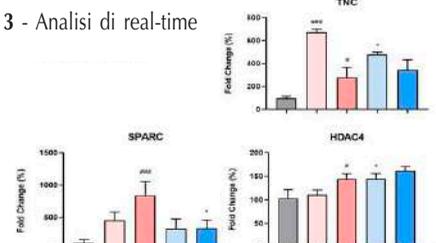
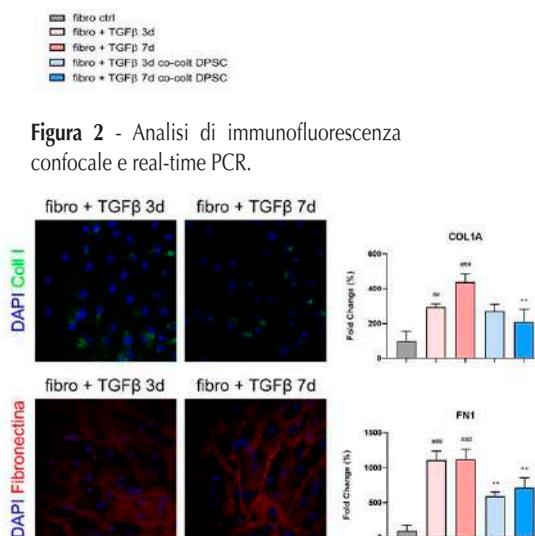


Figura 2 - Analisi di immunofluorescenza confocale e real-time PCR.



ANTI-PHOSPHOLIPID ANTIBODIES PREVALENCE IN WOMEN WITH LATE PREGNANCY COMPLICATIONS AND LOW-RISK FOR CHROMOSOMAL ABNORMALITIES

P126

S. Foddai, M. Radin, I. Cecchi, S. Gaito, G. Orpheu, E. Rubini, A. Barinotti, E. Menegatti, G. Mengozzi, D. Roccatello, T. Manetta, B. Donati Marello, C. Benedetto, L. Marozio, S. Sciascia
 Università di Torino

Background. Antiphospholipid antibodies (aPL) are known to increase the risk of obstetrical complications. However, aPL significance and prevalence in women with late onset pregnancy complications (LO-PC) need further clarification. Our aim was to investigate the prevalence of aPL in a cohort of women who experienced LO-PC and compare it with a cohort of uneventful pregnancies.

Methods. A hundred pregnant women who experienced LO-PC, with low-risk for chromosomal abnormalities and without US fetal abnormalities were recruited from August 2018 to August 2019. A hundred women with uneventful pregnancy were included as controls. aPL testing was performed on se-

rum samples derived from prenatal screening test collected between 13 and 15 weeks of gestation and included both criteria and “extra criteria” aPL.

Results. Patients with LO-PC had significantly higher aPL prevalence when compared to controls [31/100 (31%) vs 10/100 (10%); $p < 0.001$]. More in detail, up to 26% of women with LO-PC were positive for one aPL, with an overall prevalence significantly higher than controls (26% vs 9%; $p < 0.05$). Among single aPL positivity, patients had significantly higher rate of positivity and titers of aCL IgG (10% vs 2%; $\text{mean} \pm \text{SD}$ 11 ± 13 vs 4 ± 9.6 CU; $p < 0.05$) and aPS/PT IgM (15% vs 6%; $\text{mean} \pm \text{SD}$ 10.2 ± 21.7 vs 3.7 ± 13.7 U; $p < 0.05$). Testing for aPS/

Table I - Characteristics of patients (the studied population) with late onset pregnancy complications (LO-PC).

Variable	All patients (100)	aPL positive (31)	aPL negative (69)	Chi square test (p value)
Age at conception, mean (S.D.), years	32.9 (5.3)	33.6 (4.7)	32.6 (5.6)	N/A
Mode of delivery				
Vaginal	48 (48)	17 (55)	31 (45)	0.36
Cesarean	52 (52)	14 (45)	38 (55)	0.36
Fetal outcomes				
Live births, n (%)	93 (93)	28 (90)	65 (94)	0.48
Still births, n (%)	7 (7)	3 (10)	4 (6)	0.48
FGR, n (%)	16 (16)	1 (3)	15 (21)	0.019
Birthweight, mean (S.D.), grams	2488 (910)	2505 (877)	2423 (923)	N/A
Birthweight below 10 percentile, n (%)	51 (51)	14 (45)	37 (54)	0.43
Birthweight between 10-5 percentile, n (%)	27 (27)	9 (29)	18 (26)	0.76
Birthweight below 5 percentile (SGA), n (%)	24 (24)	5 (15)	19 (27)	0.22
Gestational delivery, mean (S.D.), weeks	35.5 (1.6)	35.3 (1.3)	35.6 (1.6)	N/A
Delivery >37 gestation w, n (%)	56 (56)	14 (45)	42 (61)	0.14
Late pre-term birth (34-36 gestation w), n (%)	18 (18)	10 (32)	8 (12)	0.012
Moderate pre-term birth (28-33 gestation w), n (%)	23 (23)	5 (16)	18 (26)	0.27
Maternal and fetal pregnancy complications				
Gestational hypertension, n (%)	52 (52)	13 (42)	39 (56)	0.18
Preeclampsia, n (%)	47 (47)	11 (35)	36 (52)	0.12
Eclampsia, n (%)	1 (1)	1 (3)	0	N/A
HELLP, n (%)	11 (11)	4 (13)	7 (10)	0.68
Gestational diabetes, n (%)	23 (23)	9 (29)	14 (20)	0.33
Gestational hypothyroidism, n (%)	7 (7)	3 (10)	4 (6)	0.48
Abnormal umbilical artery Doppler velocimetry, n (%)	9 (9)	2 (6)	7 (10)	0.35
Maternal and fetal postpartum complications				
Hypertensive crisis, n (%)	15 (15)	4 (12)	11 (16)	0.69
Preeclampsia, n (%)	2 (2)	1 (3)	1 (3)	0.56
Hemorrhage, n (%)	10 (10)	4 (13)	6 (9)	0.51
Acute renal insufficiency, n (%)	2 (2)	0	2 (3)	N/A
Acute respiratory failure, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Foetal acidosis, n (%)	1 (1)	1 (3)	0	N/A
Placental histology findings				
Placental malperfusion, n (%)	27 (27)	8 (25)	19 (27)	0.85
Fetal thrombotic vasculopathy, n (%)	2 (2)	2 (6)	5 (7)	0.88
Subacute villitis, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Chronic villitis, n (%)	2 (2)	1 (3)	1 (1)	0.55
Subacute deciduitis, n (%)	1 (1)	1 (3)	0	N/A
Delayed villous maturation associated with gestational diabetes mellitus, n (%)	2 (2)	1 (3)	1 (1)	0.55
Placental detachment, n (%)	2 (2)	0	2 (3)	N/A
Accretion, n (%)	2 (2)	1 (3)	1 (1)	0.55

Table II - Cardiovascular risk factors and co-morbidities before pregnancy in the cohort with LO-PC.

Risk factors	All patients (100)	aPL positive (31)	aPL negative (69)	Chi square test (p value)
Smoking, n (%)	8 (8)	1 (3)	7 (10)	0.24
Obesity, n (%)	11 (11)	5 (16)	6 (9)	0.27
Diabetes mellitus type I, n (%)	1 (1)	1 (3)	0	N/A
Hypertension, n (%)	5 (5)	2 (6)	3 (4)	0.65
Co-morbidities	34 (34)	13 (42)	21 (30)	0.26
Obesity, n (%)	11 (11)	5 (16)	6 (9)	0.27
Diabetes mellitus type I, n (%)	1 (1)	1 (3)	0	N/A
Hypertension, n (%)	5 (5)	2 (6)	3 (4)	0.65
Hypothyroidism, n (%)	12 (12)	5 (16)	7 (10)	0.39
Chronic kidney disease, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Renal transplant, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Crohn disease, n (%)	2 (2)	0	2 (3)	N/A
Sacroiliitis, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Sjogren syndrome, n (%)	1 (1)	1 (3)	0	N/A
Drugs dependence, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Epilepsy, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Migraine, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Mixed anxiety-depressive disorder, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
Alcoholism, n (%)	1 (1)	1 (3)	0	N/A
HCV +, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A
HBV +, n (%)	2 (2)	0	2 (3)	N/A
Hereditary thrombophilia, n (%)	5 (5)	2 (6)	3 (4)	0.65
Hereditary hemoglobinopathies, n (%)	1 (1)	1 (3)	0	N/A
Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, n (%)	1 (1)	0	1 (1)	N/A

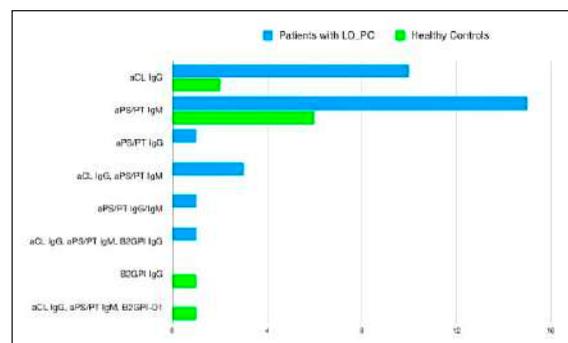


Figure 1 - Distribution of Antiphospholipid Antibodies positivity in patients and controls.

PT IgM/IgG, alone, allowed the identification of 17 patients negative for criteria aPL. aPL positive patients had a significantly higher risk of pre-term birth (34-36+6w; 10% vs 8%; $p<0.012$).

Conclusions. Our results, even if preliminary, suggest a direct correlation between aPL positivity and risk of development of LO-PM. The detection of a greater amount of positivity among patients, compared to controls, and the premature de-

tection of the antibodies (15-18w) sustain this hypothesis. In conclusion, testing for both criteria and "extra criteria" aPL in women with previous LO-PM could improve the diagnostic accuracy identifying women at higher risk in case of future pregnancy.

Keywords: *Pregnancy complications, Antiphospholipid antibodies, Extra criteria antibodies.*

A CONVOLUTIONAL NEURAL NETWORK FOR AUTOMATIC DISCRIMINATION BETWEEN LOW AND HIGH GRADE SYNOVITIS: A PILOT STUDY

P127

V. Venerito¹, G. Cazzato², G. Lopalco¹, E. Maiorano², A. Cimmino², F. Iannone¹

¹Department of Emergency and Organ Transplantations - Rheumatology Unit, University of Bari; ²Department of Emergency and Organ Transplantations - Pathology Unit, University of Bari

Aim of the Study. Ultrasound-guided synovial tissue biopsy could allow treatment personalization in patients with inflammatory arthritides. To this end, identifying and scoring tissue alterations in synovial specimens can be crucial to adopt proper therapeutic strategies. Herein we investigated whether a machine learning approach, using a convolutional neural network (CNN), may accurately define synovitis grade according to Krenn's synovitis score.

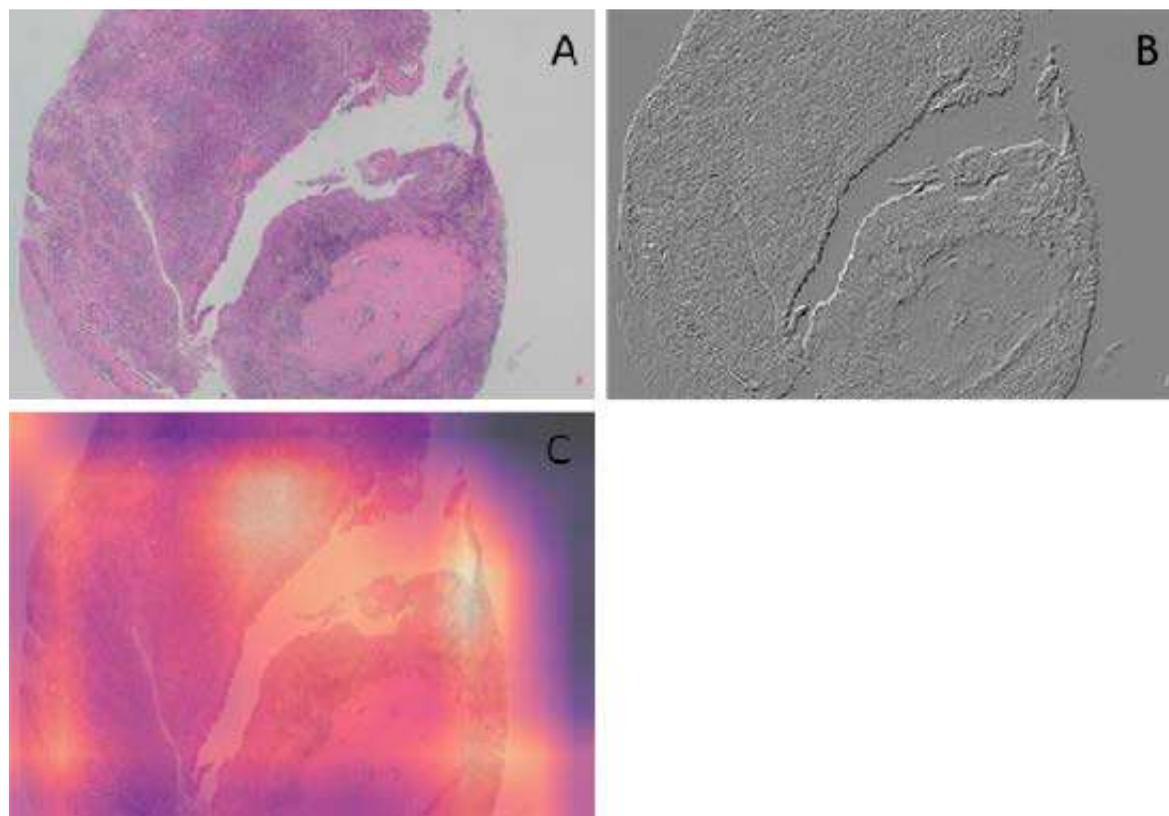
Methods. After proper data pre-processing, a specific CNN, named ResNet34, was trained, validated and tested in Python 3.6 environment on a database including 150 photomicrographs of haematoxylin and eosin-stained synovitis specimen slides at different magnification from 12 patients with inflammatory arthritides, to discriminate between low (i.e. Krenn's score <5) and high grade synovitis (i.e. Krenn's score >4).

Accuracy, precision (true positive/actual results), and recall (true positive/predicted results) were calculated.

Results. Accuracy of 100% (precision =1, recall =1) was scored in the test phase. A manual convolution showed that higher cellularity in the synovial lining and underlying layers (Figure 1, Panels A and B) are the salient determinant of CNN prediction (Figure 1, Panel C. Heatmap: brighter zones are those that impact the most on convolutional neural network prediction).

Conclusions. The application of CNN-based computer vision may help to smooth and globally improve the workflow practice between rheumatologists and pathologists. Integrating a CNN-helped approach into patient management would support pathologists to provide informative biopsy reports and rheumatologists to select treatment strategies.

Keywords: Convolutional neural networks, Synovial biopsy, Machine learning.



APPLICAZIONE DELLA TECNOLOGIA REMS PER IL MONITORAGGIO A BREVE TERMINE DELL'EFFETTO DEL DENOSUMAB SULLA DENSITÀ MINERALE OSSEA IN PAZIENTI CON TUMORE DELLA MAMMELLA TRATTATE CON INIBITORI DELL'AROMATASI

P128

E. Quarta¹, F.A. Lombardi², D. Ciardo², M. Ciccarese³, M. Di Paola², R. Forcignanò³, A. Grimaldi¹, M. Muratore¹, P. Pisani², F. Conversano², S. Casciaro²

¹U.O. di Reumatologia, Ospedale Galateo, San Cesario di Lecce, ASL-LE, Lecce; ²Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce; ³U.O. di Oncologia, Ospedale Vito Fazzi, ASL, Lecce

Obiettivo. Lo scopo dello studio era effettuare un monitoraggio a breve termine dell'effetto degli inibitori dell'aromatasi (AI) e del Denosumab sulla salute ossea in donne in post-menopausa affette da tumore mammario con recettore per gli estrogeni positivo attraverso una densitometria ossea effettuata con Radiofrequency Echographic Multi-Spectrometry (REMS) e Dual-Energy X-ray Absorptiometry (DXA).

Materiali e Metodi. Il Gruppo A di pazienti ha ricevuto terapia adiuvante con AI, annualmente, e 60 mg di Denosumab ogni 6 mesi. Il Gruppo B ha ricevuto soltanto terapia annuale con AI. Tutte le pazienti sono state sottoposte a una scansione del collo del femore con REMS e DXA prima di ricevere la prima terapia con AI (T0) e 12 mesi dopo (T1). Solo le scansioni REMS sono state ripetute dopo ulteriori 6 mesi (T2).

I risultati sono stati analizzati in termini di variazioni relative della densità minerale ossea (BMD) rispetto al valore basale ottenuto a T0. L'analisi dei risultati è stata effettuata bilanciando i due gruppi per età.

Risultati. Sono stati analizzati i risultati di 180 pazienti. L'effetto del Denosumab sulla variazione di BMD è mostrato in Figura: come atteso, la variazione relativa di BMD ha mostrato un trend crescente per il Gruppo A e decrescente per il Gruppo B.

La differenza tra REMS e DXA ottenuta per i pazienti di ogni gruppo in ogni istante temporale non era statisticamente significativa. Invece, la differenza tra il Gruppo A e il Gruppo

B è statisticamente significativa per DXA (a T1) e per REMS (a T1 e T2).

Conclusioni. Numerosi studi clinici hanno dimostrato l'effetto del Denosumab nel ridurre il rischio di frattura quale effetto collaterale della terapia con AI in pazienti trattate per tumore della mammella. Le tecniche densitometriche attualmente disponibili non sono in grado di effettuare il monitoraggio della BMD a breve termine, poiché il tempo minimo tra due misurazioni consecutive è di almeno 1 anno (1). La tecnologia REMS, invece, ha dimostrato prestazioni elevate in termini di precisione e ripetibilità della misurazione della BMD, e il conseguente basso valore di least significant change (LSC) (2): di conseguenza potrebbe superare il limite delle attuali tecniche densitometriche, consentendo una ripetizione dell'esame a 6 mesi. I risultati di questo studio dimostrano la fattibilità del follow-up a breve termine utilizzando la tecnologia REMS per scansioni del collo femorale.

Bibliografia

1. Diez-Perez A. et al, Aging Clin Exp Res. 2019; 31: 1375-89.
2. Di Paola M, et al, Osteoporos Int. 2018; 30: 391-402.

Keywords: Osteoporosi, Monitoraggio a breve termine, REMS.

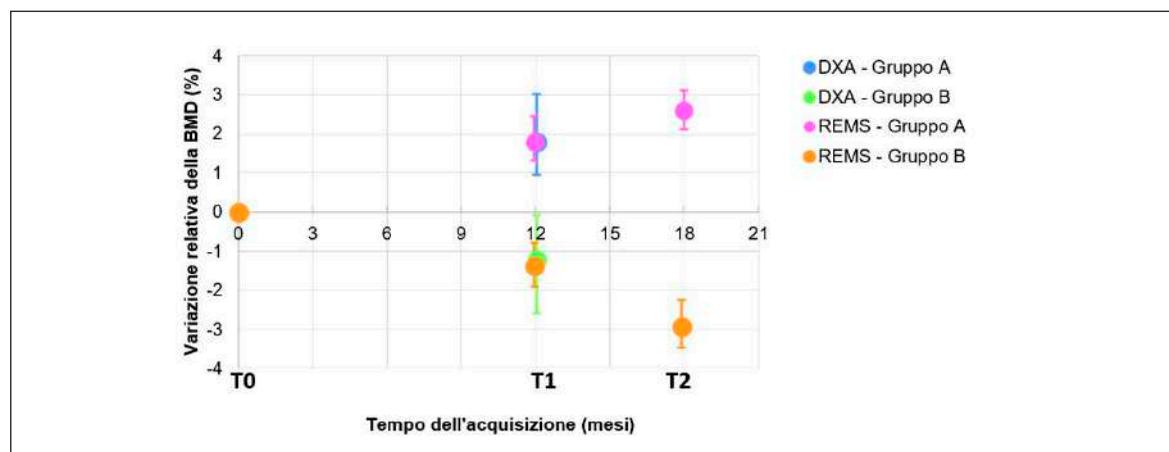


Figura 1 - Variazione relativa della BMD rispetto al valore misurato prima dell'inizio della terapia (T0). Nel grafico è rappresentato l'incremento relativo della BMD per le pazienti che assumono inibitori dell'aromatasi e Denosumab (Gruppo A) e la diminuzione relativa della BMD per le pazienti che assumono solo inibitori dell'aromatasi (Gruppo B). Le scansioni sono state effettuate con DXA a T0 e T1 (marker in azzurro per il Gruppo A e in verde per il Gruppo B) e con REMS a T0, T1 e T2 (marker in rosa per il Gruppo A e in arancione per il Gruppo B).

USO DEL FRAGILITY SCORE PER LA PREVISIONE DELLE FRATTURE INCIDENTI DA FRAGILITÀ

P129

F.A. Lombardi, F. Conversano, P. Pisani, D. Ciardo, S. Casciaro

Consiglio Nazionale delle Ricerche, Istituto di Fisiologia Clinica, Lecce

Obiettivo. Il Fragility Score (FS) è un parametro che permette di stimare la fragilità scheletrica grazie ad una ecografia trans-addominale effettuata con tecnologia Radiofrequency Echographic Multi Spectrometry (REMS) indipendentemente dalla BMD.

Viene calcolato confrontando i risultati dell'analisi spettrale dei segnali ultrasonici grezzi non filtrati propri del paziente con modelli di riferimento rappresentativi dell'osso vertebrale "fragile" e dell'osso vertebrale "non-fragile", ed esprime la percentuale di segmenti vertebrali che presentano delle caratteristiche più simili al modello "fragile" rispetto al modello "non-fragile" (1). È un parametro adimensionale, che può assumere valori da 0 a 100, proporzionalmente al grado di fragilità.

Nell'ambito della previsione del rischio di frattura incidente, è stato precedentemente dimostrato che il T-score calcolato con REMS è un efficace predittore (2). Questo studio si propone di valutare l'efficacia del FS, misurato durante un esame di densitometria ossea effettuato con tecnologia REMS, nell'identificazione di pazienti a rischio di fratture osteoporotiche incidenti.

Metodo. Una popolazione di donne caucasiche di età compresa tra 30 e 90 anni è stata analizzata con scansioni REMS e DXA della colonna vertebrale. L'incidenza delle fratture osteoporotiche è stata valutata durante un periodo di follow-up di 5 anni. La capacità del FS di discriminare tra pazienti con e senza fratture da fragilità incidenti è stata successivamente valutata e comparata con la capacità discriminatoria del T-score calcolato con DXA e del T-score calcolato con REMS.

Risultati. Complessivamente, 343 donne hanno completato il

follow-up (mediana 41 mesi, range interquartile (IQR): 35-56 mesi). Di queste, 48 pazienti avevano subito una frattura incidente durante il follow-up. L'età mediana delle pazienti era di 60 anni (IQR: 54-66 anni).

La mediana e i range interquartile dei valori di T-score calcolati con DXA e REMS e dei valori di FS calcolati con REMS sono riportati in Tabella I, insieme con i risultati del test statistico tra i gruppi di pazienti che hanno o meno subito una frattura incidente.

Valutando la capacità discriminatoria delle fratture da fragilità, il FS ha ottenuto un valore dell'area sotto la curva (AUC), derivante dall'analisi delle curve ROC, di 0.80, superiore rispetto alla AUC del T-score REMS (0.64) e del T-score DXA (0.58) in maniera statisticamente significativa.

Inoltre, la correlazione tra il FS e il T-score DXA e REMS è risultata bassa, con valori del coefficiente di correlazione di Pearson $r=-0.19$ tra FS e T-score DXA e -0.20 tra FS e T-score REMS.

Conclusioni. Il FS è risultato uno strumento efficace per la previsione del rischio di frattura in una popolazione di donne caucasiche, con performance superiori a quelle del T-score. Derivando da un'analisi qualitativa della micro-architettura dell'osso, è uno strumento di valutazione indipendente e complementare a informazioni di tipo quantitativo.

Bibliografia

1. Greco, et al. Measurement. 2017; 101: 236-242.
2. Adami, et al. Bone. 2020; 134: 115297.

Keywords: Osteoporosi, Fratture da fragilità, REMS.

Tabella I - Analisi dei parametri quantitativi (T-score) calcolati con REMS e DXA e qualitativi (Fragility Score) calcolato con REMS. Sono riportati i valori mediani e i range interquartile IQR). Il p-value deriva dal test di Mann-Whitney.

	Pazienti senza frattura incidente	Pazienti con frattura incidente	p-value
T-score DXA	-2.0 (IQR: -2.8 a -1.0)	-2.9 (IQR: -3.3 a -1.8)	0.0005
T-score REMS	-2.0 (IQR: -2.9 a -1.0)	-3.0 (IQR: -3.6 a -1.9)	< 0.0001
Fragility score	29.8 (IQR: 25.6 - 31.1)	53.0 (IQR: 33.6 a 62.0)	< 0.0001

TELEMEDICINA IN REUMATOLOGIA: UNA STRADA PERCORRIBILE OLTRE LA PANDEMIA

P131

G. Zanframundo¹, V. Codullo¹, L. Cavagna¹, E. Bozzalla Cassione¹, A. Biglia¹, M.G. Pisu², R. Caporali³, C. Montecucco¹

¹Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Associazione Lombarda Malati Reumatici, ALOMAR, Milano; ³Ospedale Gaetano Pini-CTO, Milano

Il diffondersi dell'infezione da SARS-CoV-2 ha imposto l'adozione di misure restrittive volte a limitare gli spostamenti delle persone e, di conseguenza, la circolazione del virus. Tali misure, però, rischiano di affliggere particolarmente i pazienti affetti da malattie croniche che necessitano di controlli medici periodici. La necessità di sviluppare modalità alternative per seguire questi pazienti sta portando a un'ampia adozione della telemedicina. In questo studio abbiamo cercato di valutare l'applicabilità di questo approccio per la nostra coorte di pazienti affetti da malattie del tessuto connettivo, indagando la loro propensione ad adottare la telemedicina anche dopo la pandemia.

Abbiamo condotto un sondaggio telefonico tra pazienti consecutivi seguiti presso il nostro ambulatorio dedicato alle connettiviti. È stata valutata la capacità e la propensione dei pazienti ad effettuare visite tramite una piattaforma di telemedicina e la possibile preferenza di questo approccio rispetto alle visite tradizionali. Sono stati raccolti anche dati demografici ed occupazionali dei pazienti intervistati e la loro influenza sulle risposte fornite è stata valutata attraverso un'analisi multivariata.

175 pazienti hanno risposto al nostro sondaggio (M/F=28/147). L'età media è stata di 62,5 anni (IQR 53-73). Circa l'80% dei pazienti possedeva un dispositivo che consentiva di effettuare videochiamate e l'86% si è dichiarato in grado di effettuare una visita tramite questo supporto tecnologico, da solo (50%) o con l'aiuto di un parente (36%). La telemedicina è stata considerata accettabile dal 78% dei pazienti e il 61% la preferirebbe ad una visita tradizionale. Il livello di istruzione è stato il fattore predittivo più forte per l'accettazione e la preferenza della telemedicina ($p<0,05$), mentre l'età ha influito solo sulla padronanza delle competenze richieste ($p<0,001$).

La telemedicina è un approccio valido che può essere considerato per il follow-up di routine dei pazienti cronici anche oltre la pandemia. I nostri dati mostrano che anche i pazienti più anziani sarebbero disposti a utilizzare questo approccio, anche se per loro sarebbe necessario un adeguato supporto.

Keywords: Telemedicina, Connettività, SARS-CoV-2.

Table I - Answers to the survey according to age range. *asked only to people without skills to upload files in the personal computer. Percentage are expressed with respect to the number of patients in different groups, if not otherwise specified. [§]% of the total.

Age, range in years	Number of patients (%§)	Availability of Personal computer (%)	Availability of smartphone (%)	Availability of an Internet access (%)	Availability of e-mail account (%)	Skills to direct upload of files in the personal computer (%)	Availability of external support to the upload of files * (%)	Willing to do telemedicine visits (%)	Preferring to do telemedicine with respect to in-person visits (%)
18-35	28 (8%)	28 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	28 (100%)	Not applicable	28 (100%)	24 (86%)
36-50	50 (14%)	42 (84%)	46 (92%)	48 (96%)	46 (92%)	46 (92%)	2 (4%)	44 (88%)	34 (68%)
51-60	80 (23%)	66 (83%)	70 (88%)	76 (95%)	70 (88%)	54 (68%)	22 (28%)	76 (95%)	66 (83%)
61-70	74 (21%)	42 (57%)	62 (84%)	62 (84%)	58 (77%)	24 (31%)	40 (54%)	54 (73%)	36 (49%)
71-80	108 (31%)	44 (41%)	60 (56%)	66 (61%)	62 (57%)	22 (20%)	58 (54%)	68 (63%)	52 (48%)
>80	10 (3%)	2 (20%)	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)	0 (0)	4 (40%)	4 (40%)	4 (40%)
All patients	350 (100%)	224 (64%)	268 (76%)	282 (80%)	268 (76%)	174 (49%)	126 (36%)	274 (78%)	216 (62%)

Table II - Multivariate logistic regression for telemedicine acceptance, telemedicine preference and ability to upload files. OR=Odds ratio; 95%CI=95% confidence interval.

VARIABLE	OR	95%CI lower bound	95%CI upper bound	P value (Chi-squared)
Telemedicine acceptance				
Age	0.95	0.89	1.01	0.13
Gender	1.61	0.45	5.73	0.46
Diagnosis (vs UCTD as reference)	0.9	0.65	1.25	0.53
Education level (vs college degree as reference)	0.52	0.3	0.9	0.02
Occupation (vs students as reference)	1.11	0.52	2.4	0.78
N° of visit in 2019	1	0.78	1.27	0.99
Telemedicine preference				
Age	0.97	0.92	1.01	0.161
Gender	1.88	0.68	5.18	0.225
Diagnosis (vs UCTD as reference)	0.62	0.47	0.84	0.002
Education level (vs college degree as reference)	0.51	0.31	0.82	0.005
Occupation (vs students as reference)	0.89	0.48	1.67	0.720
N° of visit in 2019	0.82	0.67	1.01	0.067
Ability to upload files				
Age	0.85	0.79	0.91	<0.001
Gender	5.45	1.46	20.33	0.012
Diagnosis	1.36	0.93	1.99	0.11
Education level (vs college degree as reference)	0.17	0.08	0.37	<0.001
Occupation (students as reference)	0.69	0.32	1.47	0.34
N° of visits in 2019	0.74	0.56	0.98	0.036

SVILUPPO DI UN MODELLO DI TELEMONITORAGGIO DOMICILIARE IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE INFIAMMATORIE ARTICOLARI CRONICHE

P132

S. Farah¹, M. Di Carlo¹, M. Sonnati², F. Salaffi¹

¹Rheumatological Clinic, Ospedale Carlo Urbani, Università Politecnica delle Marche, Ancona, ²Hippocrates Sintech S.r.l., Genova

Introduzione. L'emergenza Coronavirus ha drammaticamente portato all'attenzione l'opportunità, per le strutture sanitarie reumatologiche, di sfruttare al meglio i sistemi di telemonitoraggio domiciliare che possano consentire, da un lato, la gestione ottimale dei pazienti da remoto e, dall'altro, di decongestionare le strutture sanitarie preposte al trattamento dei casi più critici. Le soluzioni di telemonitoraggio consentono soluzioni di Disease Management in grado di assistere il paziente cronico e supportare il reumatologo nel monitoraggio costante dello stato di salute e nella gestione ottimale delle condizioni cliniche. Lo scopo è quello di creare e testare un modello organizzativo di telemedicina che garantisca un percorso di cura sicuro ed efficiente, ottimizzando l'impiego delle risorse e rafforzando la collaborazione tra i diversi operatori sanitari, reumatologi e centri prescrittori.

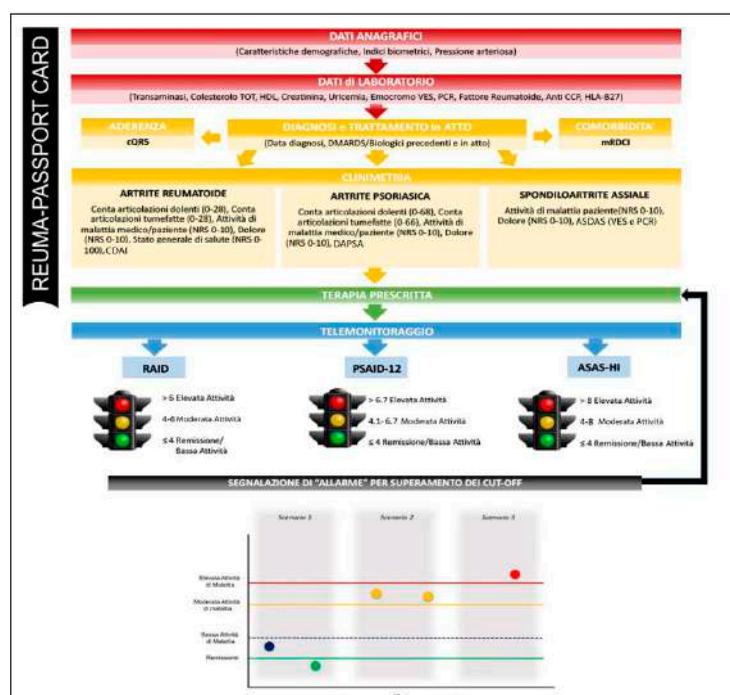
Materiali e Metodi. Il sistema prevede una visita iniziale in cui vengono raccolti i principali dati anamnestici, e clinici del paziente reclutato. Le schede sono così suddivise: dati anagrafici, esami di laboratorio, diagnosi e trattamento in atto, comorbidità e indici clinimetrici, differenziati a seconda diagnosi (artrite reumatoide, artrite psoriasica, spondiloartrite assiale). Analogamente, i patient-reported outcomes (PROs) impiegati nel telemonitoraggio sono le versioni validate del RAID (Rheumatoid Arthritis Impact of Disease), PSAID-12 (Psoriatic Arthritis Impact of Disease 12-item), e ASAS-HI (Assessment of Spondylo Arthritis international Society-Health Index). La realizzazione di un inedito "CRUSCOTTO PROs", con l'elenco di tutti i pazienti del Centro e delle loro

rispettive autovalutazioni consentirà di gestire le segnalazioni di superamento dei relativi "cut-off-point" (sistema di segnalazione e di allerta) (Fig. 1). La soluzione verrà, infine, affiancata da un sistema di videocomunicazione, in grado di mettere in contatto simultaneo, senza necessità di installare software, medico e paziente.

Risultati attesi. Tale modello di telemonitoraggio, in corso di avanzata realizzazione, permetterà la gestione delle «televisite» del paziente reumatologico, e di ottenere i seguenti risultati: migliorare e semplificare l'accesso del paziente alla compilazione di un set di indici paziente-centrati (PROs) essenziali per una corretta gestione delle strategie di "tight-control"; consentire al reumatologo di dialogare con il paziente, in modo immediato e sicuro prevedere la implementazione di parametri e nuovi indici di valutazione appositamente predisposti per la televisita; implementare funzionalità in grado di consentire al reumatologo di valutare tempestivamente situazioni meritevoli di attenzione nel contesto di strategie di tight-control (cut-off di attività e severità di malattia).

Conclusioni. L'adozione di questo modello di telemedicina può contribuire a una riorganizzazione della assistenza sanitaria reumatologica, in particolare sostenendo lo spostamento del fulcro dell'assistenza dall'ospedale al territorio, attraverso modelli assistenziali innovativi incentrati sul cittadino e facilitando l'accesso alle prestazioni sul territorio nazionale.

Keywords: Telemonitoraggio, Web-based, Telemedicina.



Richiamare al Centro se si verificano 2 allarmi consecutivi di Moderata Attività oppure 1 allarme di Alta Attività.

GENDER DIFFERENCES IN IMMUNE-CHECKPOINT INHIBITORS-INDUCED AUTOIMMUNITY: THE FIRST SYSTEMATIC REVIEW

P133

L. Novelli¹, P. Triggianese², M.R. Galdiero³, M.S. Chimenti², P. Conigliaro², C. Perricone⁴, R. Perricone²

¹Humanitas Clinical and Research Center-IRCCS, Rozzano (MI), ²Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma;

³Università degli studi di Napoli Federico II, Napoli; ⁴Università degli Studi di Perugia

Background. Therapeutic agents targeting immune-checkpoints, such as cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and programmed death 1 (PD-1), also known as immune-checkpoint inhibitors (ICIs), have emerged as a mainstay in the management of cancer. Immune responses between men and women vary deeply, leading to several differences in terms of health and disease. The “one size fits all” approach, in this context, has been outdated and a new concept of gender medicine has recently arisen. As a role for sex hormones in the modulation of both CTLA-4 and PD-1 has emerged, also the magnitude of benefit of ICIs seems to be gender-dependent. ICIs might lead to widely variable

immune-related adverse events (irAEs). The aim of this study was to analyze the gender-related differences of irAEs to ICIs in treated cancer patients.

Methods. A systematic review of the medical literature was conducted by searching all available clinical data up to May 2020 in databases and search engines including Google Scholar, Medline, Scopus, and Clinicaltrials.gov. Search terms included ICIs, autoimmunity, gender, and the following FDA-approved anti-PD1 (nivolumab and pembrolizumab), anti-PDL1 (atezolizumab, avelumab, and durvalumab), and anti-CTLA4 (ipilimumab).

Results. According to data from the revision (Table I), fe-

Table I - Studies reporting the gender distribution of immune-related adverse events in cohorts of patients on Immune Checkpoint Inhibitors.

ICIs	Study Design	Cancer Indication	irAEs	Gender Difference	Reference
CTLA-4 and PD-1/PD-L1	retrospective, pharmacovigilance	Melanoma, NSCL, others	Thyroid dysfunction	M < F	Zhai Y. et al. <i>J Immunother Cancer</i> 2019
			Hypophysitis	M > F	
CTLA-4 and PD-1/PD-L1	prospective observational	Melanoma	Thyroid dysfunction	M < F	Kassi E. et al. <i>Cancer Med</i> 2019
			Hypophysitis	M = F	
CTLA-4 (I)	retrospective	Melanoma	Hypophysitis	M > F	Snyders T. et al. <i>Preventary</i> 2019
CTLA-4 (I)	prospective observational	Melanoma, RCC	Enterocolitis	M = F	Beeh KE. et al. <i>J Clin Oncol</i> 2006
CTLA-4 (I)	retrospective	Melanoma	Enterocolitis	M = F	Jain A. et al. <i>Gastroenterol</i> 2017
PD-1 (N)	retrospective	Melanoma, NSCL, others	Thyroid dysfunction	M < F	Yamauchi T. et al. <i>PLoS One</i> 2019
CTLA4 and PD-1 (I, N, P)	retrospective	Melanoma	Thyroid dysfunction	M < F	Morganstein D.L. et al. <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2017
CTLA-4 and PD-1 (I, N, P)	retrospective, pharmacovigilance	Melanoma, NSCL, others	Thyroid dysfunction	M = F	Garen-Czmi J. et al. <i>Frontiers Clin Pharmacol</i> 2019
CTLA-4 and PD-1/PD-L1	retrospective, pharmacovigilance	Melanoma, NSCL, RCC, others	Sicca Sjogren's syndrome	M = F	Ramos-Casals M. et al. <i>Clin Exp Rheumatol</i> 2019
CTLA-4 and PD-1 (I, N, P)	retrospective	Melanoma, NSCL, others	Rheum-irAEs	M = F	Eder M. et al. <i>Autoimmun Rev</i> 2018
PD-1 and PD-L1	descriptive observational, pharmacovigilance	Melanoma, NSCL, others	Hem-irAEs	M = F	Delaney N. et al. <i>Lancet Haematol</i> 2019
PD-1 (N, P)	retrospective	Melanoma, NSCL, others	nAEs	M > F	Kuo J.C. et al. <i>JAMA Neurol</i> 2017
CTLA-4 and PD-1/PD-L1	retrospective	NSCL, Melanoma, others	Acute vascular events	M = F	Bar J. et al. <i>Eur J Cancer</i> 2019
CTLA-4 and PD-1 (I, N, P)	retrospective	Melanoma, NSCL, RCC	Skin	M > F	Kartolo A. et al. <i>Curr Oncol</i> 2018
PD-1 and PDL1, ICI combination	retrospective	Melanoma	Polymyalgia rheumatica, Sjeca Syndrome	M=F	Abdel-Wahab N. et al. <i>Rheumatology (Oxford)</i> 2019
PD-1/PDL-1 (N, P, A, At)	retrospective	Melanoma, NSCLC, Breast carcinoma, large B-cell-lymphoma, MCC	SLE	F>M	Raschi E. et al. <i>Ann Rheum Dis</i> 2019

CTLA-4, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4; PD-1, programmed death 1; PD-L1, programmed death ligand 1; ICIs, Immune checkpoint inhibitors; irAEs, immune-related adverse events; NSCLC, non-small-cell lung carcinoma; RCC, renal cell carcinoma; I, ipilimumab; N, nivolumab; P, pembrolizumab; A, avelumab; At, atezolizumab; MCC, merck cell carcinoma; Rheum-irAEs, rheumatologic irAEs; Hem-irAEs, hematologic irAEs; nAEs, neurologic irAEs

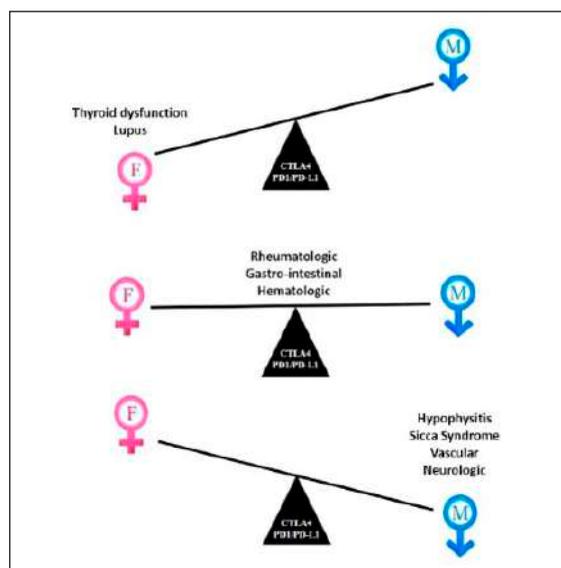


Figure 1 - Gender differences irAEs prevalence.

males display a slightly higher frequencies of ICIs-related endocrinopathies compared to males, specifically thyroid dysfunctions. On the contrary, ICIs-hypophysitis has been reported at higher rates among males compared to females, as well as skin ICIs-irAEs. ICIs-induced Sicca/Sjögren's syndrome showed a more frequent occurrence in men than the idiopathic primary form. ICIs-induced SLE is slightly more frequent in females but without a striking predominance over men (1.6:1). Significant difference in gender distribution does not result in other rheumatological conditions or in hematologic and gastrointestinal-irAEs. Interestingly, the gender distribution of neurologic and vascular ICIs-irAEs appears male-dominant (Fig. 1).

Conclusions. This is the first systematic review highlighting the sex distribution of patients experiencing ICIs-associated irAEs which seems to be relevant for few conditions being not easily defined in most of the cases. The reported dissimilarity in the prevalence of ICIs-associated irAEs may be related to the gender-based differences in immune responses and to the cancer type, but its estimate could be likely influenced by the sex-based disparities in ICIs use.

Keywords: Immune-checkpoints inhibitors, Autoimmune adverse events, Gender.

IL GENERE NON INFLUENZA IL RAGGIUNGIMENTO DEGLI OBIETTIVI TERAPEUTICI NEI PAZIENTI AFFETTI DA ARTRITE REUMATOIDE TRATTATI CON JAK INIBITORI

P134

F.R. Spinelli¹, M.S. Chimenti², S.L. Bosello³, M. Vadacca⁴, C. Iannuccelli¹, F. Ceccarelli¹, G. Raffone², D. Bruno³, P. Di Noi⁴, C. Garufi¹, A. Afeltra⁴, R. Perricone², F. Conti¹, E. Gremese^{3,5}

¹Sapienza Università di Roma; ²Università di Roma Tor Vergata, Roma; ³Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

⁴Università di Roma Campus Biomedico; ⁵Fondazione Policlinico, ²Università di Roma Tor Vergata;

³Università di Roma Campus Biomedico, ⁴Università Cattolica, Roma

La medicina di genere si occupa delle differenze tra uomini e donne nella diagnosi, espressione clinica, risposta alla terapia ed impatto psico-sociale delle malattie. I dati di diversi registri hanno evidenziato che gli uomini affetti da Artrite Reumatoide (AR) raggiungono più frequentemente l'obiettivo terapeutico e che le donne rispondono complessivamente meno alla terapia con Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs convenzionali (csDMARDs) e biologici (bDMARDs). La qualità della vita e il dolore sono i due aspetti che contribuiscono maggiormente alla discrepanza di genere nella risposta alla terapia. Nessuno studio ha indagato l'effetto del genere sulla risposta ai targeted synthetic DMARDs.

Lo studio ha avuto l'obiettivo di indagare l'impatto del genere sul raggiungimento del target terapeutico - remissione o bassa attività di malattia - in pazienti affetti da AR trattati con JAKi,

farmaci associati ad uno spiccato effetto su dolore e qualità della vita.

È stato condotto uno studio prospettico, multicentrico, su pazienti consecutivi candidati alla terapia con baricitinib o tofacitinib. Sono stati raccolti i seguenti dati demografici e clinici: genere, età, durata di malattia, numero di precedenti csDMARDs e bDMARDs, numero di articolazioni dolenti (AD) e tumefatte (AT), proteina C reattiva (PCR); scale visive analogiche (VAS) 0-100 mm sono state utilizzate per misurare patient global assessment (PGA) e dolore. Al basale e alle due visite di follow-up (dopo 3-4 mesi e dopo 6-8 mesi) sono stati calcolati DAS28_PCR, CDAI e SDAI. I dati sono stati espressi come media±deviazione standard o mediana (range interquartile) in base alla distribuzione delle variabili. Le variabili continue sono state comparate con il test di Wilcoxon,

Tabella 1 - Andamento dell'attività di malattia durante il follow-up nei due gruppi di pazienti.

	BL (n=183)		FU1 (n=175)		FU2 (n=147)	
	F	M	F	M	F	M
AD, media (IQR)	8 (8)	8 (6)	2 (5)	1 (4.5)	2 (4)	0 (5)
AT, media (IQR)	5 (6)	6 (5)	1 (3)	1 (3.5)	0 (2.3)	0 (2)
PCR (mg/dl), media (IQR)	0.6 (1.3)	1.1 (1.4)	0.2 (0.4)	0.4 (0.7)	0.2 (0.5)	0.4 (0.65)
PGA, media (IQR)	60 (30)	50 (40)	50 (40)	42.5 (18.8)	50 (41)	40 (60)
DAS28_PCR	4.5 (1.6)	4.6 (1.1)	3 (1.3)	3.4 (1.9)	2.7 (1.3)	3.1 (2.1)
CDAI	24 (14)	23 (15)	10 (9.1)	9.5 (11.3)	9 (7)	9 (11)
SDAI	25.6 (14.7)	25 (17.3)	10.5 (9.8)	10.9 (11.1)	9.3 (7.8)	10.4 (14.8)

AD=articolazioni dolenti, AT=articolazioni tumefatte, BL=baseline, CDAI=clinical diseases activity score, DAS28=disease activity score 28, F=femmine, FU=follow-up, IQR=interquartile range, M=maschi, PCR=proteina C reattiva, PGA=patient global assessment, SDAI=simplified disease activity score.

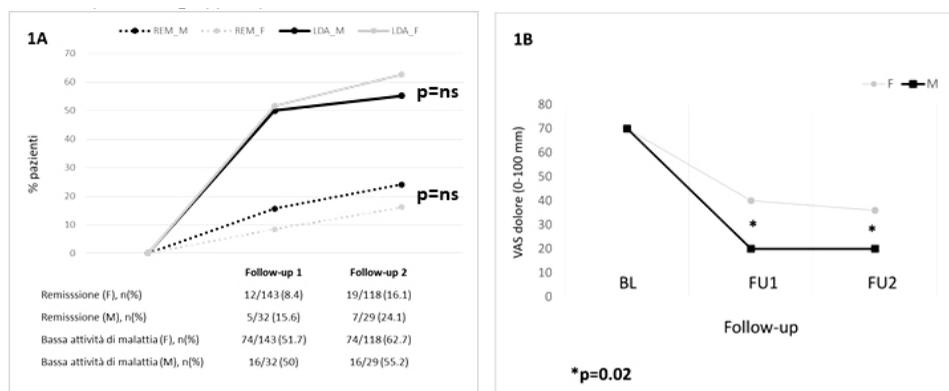


Figura 1 - Target terapeutici - remissione e bassa attività di malattia SDAI (1A) e VAS dolore (1B) durante il follow-up nei due gruppi di pazienti.

quelle dicotomiche con il Chi-quadro; valori di $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Sono stati arruolati 183 pazienti affetti da AR (149 F:34 M), 126 trattati con baricitinib (104 F e 22 M) e 57 con tofacitinib (45 F e 12 M), comparabili per età (F 58 ± 12 vs M 60 ± 10 , $p = ns$), durata di malattia (F 143 ± 101 vs M 147 ± 105 mesi, $p = ns$) e numero di csDMARDs precedenti [M e F = 2(2)]; le donne avevano ricevuto un numero superiore di bDMARDs [2(3) vs 1(2), $p = ns$]. Alla visita basale e alle due visite successive, donne e uomini erano comparabili per numero di AD, numero di AT, valori di PCR, PGA e VAS dolore (Tabella I).

Una percentuale simile di donne e uomini hanno raggiunto la remissione e la bassa attività di malattia alle due visite di follow-up (Figura 1A); la riduzione della VAS dolore era significativamente maggiore negli uomini (Figura 1B).

Sebbene l'effetto sul dolore sia più rilevante negli uomini, il genere non sembra avere alcuna influenza sulla risposta clinica ai JAKi; infatti, durante il follow-up una percentuale simile di uomini e donne affetti da AR ha raggiunto il target terapeutico.

Keywords: *Artrite reumatoide, JAK inibitori, Genere.*

BASSI LIVELLI PRECONCEZIONALI DI COMPLEMENTO CORRELANO CON OUTCOME OSTETRICO AVVERSO IN UNA COORTE MULTICENTRICA DI GRAVIDANZE IN PAZIENTI CON APS E POSITIVITÀ PER aPL

P135

D. Lini¹, C. Nalli², L. Andreoli¹, M. Fredi¹, M.G. Lazzaroni¹, V. Bitsadze³, A. Calligaro⁴, V. Canti⁵, R. Caporali⁶, F. Carubbi⁷, C.B. Chighizola⁸, P. Conigliaro⁹, C. De Carolis¹⁰, T. Del Ross⁴, M. Favaro⁴, M. Gerosa¹¹, A. Iuliano¹², J. Khizroeva³, A. Makatsariya³, P.L. Meroni¹³, M. Mosca¹⁴, M. Padovan¹⁵, R. Perricone⁹, P. Rovere-Querini¹⁶, G.D. Sebastiani¹², C. Tani¹³, M. Tonello⁴, D. Zucchi¹³, F. Franceschini¹, A. Tincani¹

¹Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia; ²Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili, Brescia; ³Dipartimento di Ostetricia e Ginecologia di I.M. Sechenov Università del Ministro della Salute della Federazione Russa, Mosca, Russia; ⁴Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Ospedale Universitario di Padova; ⁵Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare - IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁶Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini - CTO, Milano; ⁷Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Unità di Reumatologia, Università dell'Aquila; ⁸Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università di Milano; ⁹Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma Tor Vergata; ¹⁰Centro Polimedico per la Prevenzione dell'Aborto Spontaneo Ricorrente, Roma; ¹¹Divisione di Reumatologia, Ospedale Gaetano Pini, Università di Milano; ¹²Unità di Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; ¹³Divisione di Reumatologia, ASST Gaetano Pini, Università di Milano e Istituto Auxologico Italiano, Milano; ¹⁴Unità Operativa di Reumatologia Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ¹⁵Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara; ¹⁶Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare - IRCCS Ospedale San Raffaele - Università Vita-Salute San Raffa, Milano

Scopo del lavoro. L'ipocomplementemia è stata associata a complicanze gravidiche in pazienti con sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (APS). Questi risultati, tuttavia, non sono confermati all'unanimità e alcuni studi mostrano solamente un incremento dei livelli dei prodotti di attivazione del complemento (es. Bb) e non il decremento dei livelli di C3 e/o C4. Recentemente bassi livelli di C3 e/o C4 nelle fasi precoci della gravidanza e nel post-gravidanza si sono rivelati significativamente associati a complicanze gravidiche e perdite fetali in un'ampia coorte di pazienti con APS primaria. Ci siamo

quindi proposti di valutare se bassi livelli di C3 e/o C4 potessero essere considerati fattore di rischio per outcome avversi in gravidanza in una coorte di pazienti con positività per aPL. **Materiali e Metodi.** Abbiamo incluso nello studio 461 gravidanze da 10 centri italiani di riferimento per la patologia autoimmune in gravidanza. I dati sono stati raccolti retrospettivamente rilevando informazioni in donne affette da APS primaria (n=293) e aPL carriers con positività persistente (n=168). I livelli sierici di C3 e C4 sono stati valutati tramite nefelometria; l'ipocomplementemia è stata definita tramite i

Tabella I - Correlazione tra outcome gestazionale, complicanze gravidiche materne e livelli di complemento preconcezionale.

Outcome gestazionale	Tutte le gravidanze		p	Tripla positività per aPL		p	Singola o doppia positività per aPL		p
	Basso C3/C4 (n=91)	Normale C3/C4 (n=125)		Basso C3/C4 (n=32)	Normale C3/C4 (n=15)		Basso C3/C4 (n=59)	Normale C3/C4 (n=110)	
Nati vivi a termine (≥37w)	55 (60%)	88 (70%)	ns	16 (50%)	9 (60%)	ns	9 (15%)	12 (11%)	ns
Nati vivi pretermine (<37w)	18 (20%)	25 (20%)	ns	7 (22%)	6 (40%)	ns	11 (19%)	19 (17%)	ns
Perdite gravidiche	18 (20%)	10 (8%)	0.01	9 (28%)	0 (0%)	0.04	39 (66%)	79 (72%)	ns
Complicanze materne									
PE	5 (5%)	4 (3%)	ns	2 (6%)	2 (1%)	ns	3 (5%)	2 (2%)	ns
TVP	1 (1%)	0 (0%)	ns	0 (0%)	0 (0%)	ns	1 (1%)	0 (0%)	ns
Piastrinopenia	1 (1%)	0 (0%)	ns	0 (0%)	0 (0%)	ns	1 (1%)	0 (0%)	ns

Legenda: PE, preeclampsia; TVP, trombosi venosa profonda.

valori di riferimento dei laboratori locali. L'analisi statistica è stata eseguita utilizzando GraphPad.

Risultati. Livelli di complemento preconfezionale e outcome gestazionale erano disponibili per 81 gravidanze (48%) in pazienti aPL carriers e 135 (46%) in pazienti APS. Nelle gravidanze con bassi livelli preconfezionali di C3 e/o C4 è stata osservata una prevalenza significativamente maggiore di perdite gravidiche (aborti spontanei, morti endouterine; $p=0,01$). Abbiamo poi analizzato un sottogruppo ad alto rischio per outcome sfavorevole, le pazienti con triplice positività per aPL. Anche stratificando per questo fattore di rischio, bassi livelli di C3 e/o C4 preconfezionale sono stati trovati essere associati a un incrementato tasso di perdite gravidiche ($p=0,04$). D'altro canto, nelle donne con singola o doppia positività per aPL non è stata osservata alcuna relazione tra i livelli preconfezionali di complemento e outcomes gravidici avversi (Tabella I). Tutte le perdite gravidiche nel sottogruppo con triplice positività per aPL erano state trattate con aspirina a basso dosaggio ed

eparina a basso peso molecolare dal gravindex positivo. In tutti i sottogruppi analizzati non è stata trovata alcuna correlazione tra complicanze materne (preeclampsia, trombosi venosa profonda e piastrinopenia) e livelli di ipocomplementemia al preconfezionale.

Conclusioni. I nostri risultati confermano come livelli di complemento ridotti prima della gravidanza siano associati ad un aumentato rischio di outcome avverso in donne con aPL. Anche nel sottogruppo con triplice positività per aPL, considerata di per sé ad alto rischio, la rilevazione concomitante di bassi livelli di C3 e/o C4 sembra predittiva di prognosi peggiore. Il dosaggio della complementemia è un test economico e di facile esecuzione, pertanto potrebbe rappresentare un utile aiuto per identificare pazienti con aPL ad aumentato rischio di outcome gravidico avverso.

Keywords: *Gravidanza, Complemento, Anticorpi antifosfolipidi.*

POSITIVITÀ ANTICORPI ANTI-RO/SSA E RISCHIO DI BLOCCO CARDIACO CONGENITO: ANALISI OUTCOME OSTETRICO E NEONATALE DI UNA COORTE MULTICENTRICA DI DONNE GRAVIDE CON O SENZA DIAGNOSI DI MALATTIA AUTOIMMUNE

P136

M. Fredi¹, M. Gerosa², L. Andreoli¹, C.B. Chighizola³, T. Vojinovic¹, F. Angeli⁴, L.M. Argolini², V. Ramoni⁴, C. Montecucco⁴, L. Trespidi⁵, S. Zatti⁶, P.L. Meroni⁷, R. Cimaz², F. Franceschini⁷, R. Caporali², A. Tincani⁷

¹U.O. Reumatologia Immunologia Clinica, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Spedali Civili Università degli Studi, Brescia;

²U.O. Reumatologia, ASST Pini-CTO, Dipartimento Scienze Cliniche e di Comunità Università degli Studi, Milano;

³U.O. Reumatologia Istituto Auxologico Italiano, Milano; ⁴U.O. Reumatologia, Fondazione IRCCS Policlinico S Matteo, Pavia

⁵U.O. Ostetricia e Ginecologia, Ospedale Maggiore Policlinico, Milan, Italy; ⁶U.O. Ostetricia e Ginecologia, ASST Spedali Civili Brescia;

⁷U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia

Scopo del lavoro. Gli anticorpi anti-Ro/SSA sono anticorpi riscontrabili in diverse malattie reumatiche e, più raramente, in pazienti in cui non è possibile porre diagnosi di malattia reumatica ("Ro/SSA carrier"). La loro presenza durante la

gravidanza rappresenta un fattore di rischio per lo sviluppo di un ampio spettro di manifestazioni cliniche comprese nel "Lupus Neonatale" di cui il Blocco Cardiaco Congenito (BCC) rappresenta la complicanza più severa. Il presente studio si

Tabella I - Descrizione della coorte inclusa.

Diagnosi Materna	Pazienti (Tot=205) (n,%)	Gravidanze (Tot=242) (n,%)
Lupus Eritematoso Sistemico (LES)	56 (27.3%)	71 (29.3%)
Connettivite Indifferenziata (UCTD)	45 (21.95%)	54 (22.3%)
Ro/SSA carrier	45 (21.95%)	47 (19.4%)
Sindrome di Sjogren (SSj)	39 (19%)	46 (19%)
Altre connettiviti	20 (9.8%)	24 (9.9%)

Tabella II - Caratteristiche demografiche, outcome gravidanza e terapie valutate in relazione alla diagnosi materna. I dati sono riportati come n (%); BCC: blocco cardiaco congenito; HELLP: sindrome da emolisi, rialzo degli enzimi epatici e piastrinopatie; IUGR: ritardo di crescita intrauterina. ^aDifferenza statisticamente significativa tra il gruppo Ro/SSA carrier e i seguenti gruppi; LES (p=0.0001); UCTD (p=0.0002); SSj (p=0.0002) e altre connettiviti (p=0.0003). ^bDifferenza statisticamente significativa tra i pazienti con LES rispetto a: Ro/SSA carrier (OR: 9.882, 95%IC: 4.015-24.325); SSj (OR: 5.47; rispetto alle Ro/SSA carrier (OR: 4.17, 95%IC: 1.78-9.75). ^cDifferenza statisticamente significativa tra i pazienti con LES e: UCTD (OR: 9.99, 95%IC: 4.171-23.928); Ro/SSA carrier (OR: 11.09, 95%IC: 4.29-28.62); e SSj (OR: 15.93, 95%IC: 5.54-45.83).

	LES n.71	UCTD n.54	Ro/SSA carrier n.47	SSj n.46	Altre connettiviti n.24	p-value
Età media inizio gravidanza±ds (anni)	33.9±4.3	34.4±4.2	33.6±4.0	34.6±5.3	34.3±4.3	NS
Settimana gestazionale alla prima visita±ds	9.2±3.0	10.4±5.1	13.9±7.0	10.4±4.1	9.3±3.0	<0.001 ^a
Blocco Cardiaco Congenito	0	0	6 (12.7%)	0	0	NA
Lupus cutaneo Neonatale	1/21 noti (4.7%)	0	0	2/16 noti (12.5%)	0	NA
Lupus neonatale (ematologico-epatico)	1/18 noti (5.5%)	1/21 noti (4.7%)	0	0	0	NA
Esito gravidanza						
Nativivi/feti tot	69 (98.5%)	51 (94.3%)	43 (91.4%) ^a	46 (100%)	24 (100%)	NS
Perdite fetali	1 (1.5%)	3 (5.7%)	3/39 (6.4%)	0	0	NS
Morti perinatali	1 (1.5%)	0	1/36 (2.8%)	0	0	NA
Settimana di gestazione al parto±ds	37.5±2.2	38.4±1.5	38.2±1.7	37.1±3.3	37.0±1.8	NS
Terapia						
Corticosteroidi	47 (67.1%)	9 (16.9%)	7 (15.5%)	5 (11.4%)	11 (47.8%)	<0.001 ^b
Antiaggregante	59 (84.2%)	43 (81.1%)	32 (68%)	33 (75%)	20 (86.9%)	NS
Idrossidorochina (HCQ)	60 (85.7%)	38 (71.7%)	17 (36.1%) ^a	23 (52.2%)	10 (43.5%)	<0.001 ^c
Inizio HCQ preconcezionale/gravidanza	53 (88.3%)	29 (76.3%)	6 (35.3%)	16 (69.5%)	8 (80%)	<0.001
HCQ prescritta come profilassi per presenza di anti-Ro/SSA	8 (13.5%)	16 (43.2%)	15 (88.2%)	9 (40.9%)	4 (40%)	NS
Complicanze ostetriche						
Taglio cesareo/noti (esclusi i BCC) (%)	34 (48%) ^a	19 (35%)	12 (29.3%)	16 (35%)	11/20 (46%)	NS
Pretermine (<37 settimane)	17 (24%)	7 (13%)	10 (21.2%)	7 (15%)	6 (28.6%)	NS
Grave pretermine (<34 settimane)	2 (3%)	0	1 (2.1%)	0	1 (4.2%)	NS
Preeclampsia	0	0	0	0	1 (4.2%)	NS
IUGR	5 (7%)	1 (2%)	2 (4.2%)	2 (4.3%)	1 (4.2%)	NS
HELLP	0	0	0	0	1 (4.2%)	NS

pone l'obiettivo di valutare la prevalenza di tali manifestazioni, l'outcome ostetrico-fetale e la terapia in una ampia coorte di pazienti con positività per anticorpi anti-Ro/SSA con diverse diagnosi di malattia reumatica.

Materiali e Metodi. Il presente studio ha incluso pazienti con positività confermata per anti-Ro/SSA valutate durante la gravidanza da gennaio 2010 a gennaio 2020 presso le unità operative coinvolte in questo studio. Come gruppo di controllo si è considerata la popolazione ostetrica della sala parto di uno dei centri coinvolti nel 2018.

Risultati. Nel periodo di inclusione si sono verificate 351 gravidanze in 292 pazienti. Di queste è stato possibile raccogliere i dati clinici completi di 242 gravidanze in 202 pazienti (diagnosi materne riportate in tabella I). Analizzando le gravidanze seguite prospetticamente non si sono verificati casi di BCC. Includendo 6 casi di BCC risultate Ro/SSA positive dopo che il BCC era stato riscontrato, globalmente si sono verificati 6 casi/242 (2.5%) di BCC in utero. Confrontando la nostra coorte con la popolazione di controllo le complicanze per cui si apprezzava una differenza statisticamente significativa erano il parto pretermine (<37 settimane) [$p < 0.0001$ (OR 2; 95%IC:1.42-2.82)] e taglio cesareo [$p < 0.0001$ (OR 2.21, 95%IC:1.66-2.94)], significativamente maggiori nelle pazienti Ro/SSA. In tabella II sono riportati la prevalenza di manifestazioni del Lupus Neonatale, outcome gravidanza, le

principali complicanze e terapia suddivisi in sottogruppi sulla base della diagnosi materna. L'assunzione di idrossiclorochina (HCQ) risultava significativamente inferiore nelle pazienti Ro/SSA carrier (36%) rispetto a pazienti con LES (85.7%) e UCTD (71.7%). Inoltre, nelle pazienti carrier il 35% di queste pazienti assumeva HCQ nel preconcezionale/nelle prime fasi della gravidanza. Infine, nel 90% delle carrier trattate con HCQ, l'indicazione alla assunzione era la profilassi primaria del BCC.

Conclusione. Nella nostra coorte non abbiamo osservato nessun caso di BCC in pazienti prospetticamente seguite. Tuttavia, includendo le pazienti con riscontro di anti-Ro/SSA dopo il riscontro di BCC, l'incidenza del BCC è in linea con quanto riportato in letteratura. Escludendo le manifestazioni incluse nel Lupus Neonatale, la presenza di anti-Ro/SSA non risulta associata ad uno sfavorevole outcome gravidico. Nella nostra coorte le pazienti Ro/SSA carrier risultano essere la categoria con maggiore rischio di sviluppo di BCC e il gruppo in cui un possibile trattamento profilattico primario con idrossiclorochina risulta ancora ridotto rispetto alle pazienti con diagnosi certa.

Keywords: *Ro/SSA, Blocco cardiaco congenito, Outcome gravidanza.*

GENDER MEDICINE AND PHYSIOTHERAPY: NEED FOR EDUCATION. FINDINGS FROM AN ITALIAN NATIONAL SURVEY.

P137

M. Bisconti¹, F. Maselli^{2,3}

¹Department of Medicine and Health Science Vincenzo Tiberio, University of Molise, Campobasso; ²Department of Neurosciences, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetic and Maternal Infantile Sciences, University Genova, Savona; ³Sovrintendenza Sanitaria Regionale Puglia INAIL, Bari

Objective. The aim of this cross sectional online survey with regression statistical analysis is to detect the need of the Italian physiotherapists to deepen knowledge on gender medicine and to investigate the characteristics of the survey participants.

Methods. An 18-item survey assessed the characteristics of responders about the knowledge on gender medicine and their need for training. The target population was composed of 1146 physiotherapists. An online survey was performed in 2019 using SurveyMonkey Software. Data were analysed by statistical regression (Logit regression).

Results. A total of 617 physiotherapists voluntarily participated in the study (53,84% of the target population). The majority of responders (68,4%) declare to have general information about gender medicine, but 55,43% of them claims to have heard of it but does not know properly what gender medicine is about. The majority of the physiotherapists (55.92%) manage to identify the correct definition among the proposals for

gender medicine, but 27,88% responds the question by selecting the answer similar to the correct one but which shows an inversion of the definition in the words 'sex' and 'gender'. 92,38% of the physiotherapists believe that they need training to acquire knowledge in gender medicine. Sex, working in a private entity, knowing what is gender medicine, identify the correct definition of gender medicine and declare to need training in gender medicine are statistically relevant to apply the principles of gender medicine in physiotherapy clinical practice.

Conclusions. Gender equity matters for health. Modest knowledge of the principles of gender medicine and modest application of these in clinical physiotherapy practice. Physiotherapists declare that they need training in Gender Medicine

Keywords: Gender, Physiotherapy, Equity.

Table - Statistical regression - factors influencing the application of Gender Medicine principles.

	O.R.	P-value	IC 95%	
			lower	upper
Age	1,17	0,39	0,82	1,64
Sex *	1,43	0,04	1,01	2,05
Years of experience	1,18	0,31	0,86	1,63
Degree	0,99	0,97	0,69	1,41
Institution *	2,36	0,00	1,51	3,69
General information on GM	1,24	0,31	0,81	1,92
Knowledge on MG *	2,67	0,00	1,75	4,07
Definition on GM	1,37	0,08	0,97	1,94
Courses in GM	1,19	0,67	0,54	2,61
Courses on GM for PT	2,02	0,17	0,74	5,51
Need For training in GM *	2,36	0,02	1,14	4,90

GM Gender Medicine; *Statistically significant (P-value <0,05) or approaching significative.

P138-P161 SESSIONE POSTER 7

**LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO
E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI**

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

MANIFESTAZIONI CUTANEE NEL LUPUS: RISPOSTA AL TRATTAMENTO CON BELIMUMAB - STUDIO MONOCENTRICO

P138

E. Pinotti, F. Masini, K. Gjeloshi, F. Danzo, R. Ferrara, E. Lubrano Di Scorpaniello, C. Romano, G. Cuomo
 Università della Campania L Vanvitelli, Napoli

Scopo dello Studio. Le manifestazioni cutanee nel lupus eritematoso sistemico (LES) sono molto frequenti (53% all'esordio e 78% durante il decorso della malattia (1). Diversi sono gli score di valutazione dell'interessamento cutaneo ma nella nostra pratica clinica usiamo Cutaneous Lupus erythematosus Area and Severity Index il (CLASI). Questo parametro è stato utilizzato per valutare la risposta alla terapia con belimumab (1) Obiettivo: valutare la risposta al trattamento con beimumab delle manifestazioni cutanee valutate tramite il CLASI in pazienti di LES.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati i dati clinico-epidemiologici di pazienti che consecutivamente sono stati introdotti a iniziare terapia con belimumab. Sono stati analizzati CLASI a (cutaneous LE Disease Area and Severity Index Activity) e anche altri parametri clinici SLEDAI-2K, C3, C4, dose giornaliera di cortisone, DAS28 VES e PCR, proteinuria 24 ore, al tempo 0, 3, 6 e 12 mesi (Tabella I).

Risultati. Abbiamo inserito nello studio in modo consecutivo 26 pazienti: 24 femmine (92%); età media 32.4 ± 16.2 , mediana 30 (18-77); durata di malattia media 5.2 ± 9 , mediana 2 (0.5-28), che iniziavano terapia con belimumab. Le manifestazioni per cui sono hanno iniziato terapia con belimumab sono state

manifestazioni muscolo-scheletriche (65%), rash cutanei (61,5%), leucopenia (38%), proteinuria (23%), sintomi sistemici. (38%); i pazienti avevano una o più manifestazioni contemporaneamente. Il CLASI è stato valutato su 16 dei 26 pazienti al basale e nel follow-up (ogni 3 mesi) per un anno. I risultati emersi mostrano un miglioramento statisticamente significativo di SLEDAI-2K, DAS28, una riduzione del dosaggio medio di corticosteroidi. La valutazione del CLASI mostra una risposta significativa delle manifestazioni cutanee dal sesto mese, tale significatività si mantiene a un anno ($p < 0.01$) (Tabella I)

Conclusioni. Lo studio conferma i dati riportati in studi recentemente pubblicati (1-2): risposta efficace e duratura nel tempo sulle manifestazioni cutanee che consente una riduzione del dosaggio di corticosteroidi.

Bibliografia

1. Iaccarino L, et al. Arthritis Care Res. 2017.
2. Iaccarino L, et al. J Autoimmun. 2018.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Belimumab, Manifestazioni cutanee.*

	Basale (16)	3 Mesi (16)	6 Mesi (16)	12 Mesi (10)
CLASI	5 (1-14)	3 (1-13) (p:ns)	2 (0-10) ($p < 0.01$)	1,5 (0-8) ($p < 0.01$)

EFFICACIA DI BARICITINIB IN UN CASO DI ARTRITE EROSIVA DEFORMANTE IN LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO **P139**

D. Colatutto, M. Binutti, G. De Marchi, L. Quartuccio, S. De Vita
Università degli Studi di Udine

Nella maggior parte dei casi l'artrite nei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) si caratterizza per l'andamento non evolutivo, in particolare non erosivo e non deformante, richiedendo raramente l'impiego dei DMARDs tradizionali o biologici. Molto più raramente l'artrite in LES si dimostra primariamente aggressiva e meritevole di terapia biologica, anche in assenza di anticorpi anticitrullina (ACPA) e fattore reumatoide (FR).

La paziente D.T.A, donna di 69 anni affetta da LES ad impegno sierositico (versamento pleurico e pericardico massivi) e renale (nefrite lupica classe II e V alla biopsia eseguita nel 2014) veniva efficacemente trattata con Ciclofosfamide (6,5 grammi) e a seguire Micofenolato (MMF) in mantenimento dal 2014.

Nel 2016 esordiva artrite con coinvolgimento della III, IV e V interfalangea distale (IFD) alla mano destra e dell'interfalangea (IF) del primo raggio bilateralmente, trattata inizialmente con cicli steroidei e idrossiclorochina (HCQ).

Per il persistere dell'artrite, la paziente eseguiva nel 2017 una radiografia delle mani che documentava un'area di osteolisi. All'anamnesi non emergevano familiarità o storia personale di psoriasi, e risultavano negativi FR ed ACPA. Veniva quindi sospeso il MMF e introdotto il Metotressato (MTX) senza sostanziale beneficio. Veniva tentata l'associazione con Ciclosporina-A (CSA), ma erano necessari molteplici cicli di steroide per os ed infiltrazioni locali per il controllo del dolore. Nel 2018 si avviava quindi Belimumab mensile endovena (mantenendo MTX e sospendendo CSA) con iniziale bene-

ficio. Agli esami ematochimici risultava: PCR negativa, C3 ridotto 78 mg/dl, C4 10 mg/dl, ANA 1:2560 omogeneo, anti-dsDNA 62 UI/ml, positività ad alto titolo anti-SSA Ro60, a basso titolo anti-SSB/La, negativi gli antifosfolipidi.

Da dicembre 2019 peggioravano le artralgie e la rigidità mattutina, senza flogosi sistemica. Si obiettivava artrite di I IF bilaterale, II, III, IV IFD destra e deformazione delle IFD.

La radiografia delle mani di aprile 2019 riscontrava alterazioni osteostrutturali erosive diffuse e sublussazione di alcune interfalangee distali.

Considerati i risultati incoraggianti dalla letteratura sull'utilizzo dei JAK-inibitori, si decideva di avviare Baricitinib in uso off-label, ottenendo una risposta clinica completa con risparmio di steroide (attuali 2,5 mg/die di Prednisone) ad un anno di follow up, in associazione a MTX (7,5 mg/settimana).

Seppur raramente, vi può essere artrite erosiva e deformante in LES anche in assenza di overlap con artrite psoriasica o reumatoide, meritevole di rapido approfondimento imaging alla ricerca di erosioni e di precoce terapia per bloccare la progressione del danno erosivo.

I farmaci JAK-inibitori potrebbero essere considerati nelle artriti aggressive in LES come valida alternativa terapeutica una volta fallita la prima linea di terapia (HCQ, MTX, CSA), o anche più precocemente se presente una artrite erosiva, e sono tuttora in corso sperimentazioni internazionali con queste piccole molecole nel LES.

Keywords: *Lupus eritematoso, Artrite, Baricitinib.*

INFEZIONE DA EPATITE VIRALE B, C ED E IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ANALISI DI UNA COORTE MONOCENTRICA

P140

C. Pirone¹, F. Ceccarelli¹, A. Lo Presti², M. Dorrucchi², F. Farchi², C. Garufi¹, F.R. Spinelli¹, C. Valdarchi², P. Chionne², E. Madonna², G. Pisani³, M. Ciccozzi², G. Iaiani⁴, A.R. Ciccaglione², F. Conti¹

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

²Dipartimento di Malattie Infettive, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ³Centro Nazionale per il Controllo e la Valutazione dei Farmaci, Istituto Superiore di Sanità, Roma; ⁴DAI Malattie Infettive e Tropicali, Azienda Policlinico Umberto I, Roma

Scopo dello Studio. Il Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è una patologia autoimmune sistemica, in cui una disregolazione intrinseca del sistema immunitario e la terapia immunosoppressiva predispongono allo sviluppo di infezioni. Inoltre, alcuni microrganismi patogeni rappresentano dei potenziali fattori in grado di innescare o riacutizzare la malattia. Pertanto, nel presente studio abbiamo indagato la prevalenza delle infezioni da HBV, HCV, HEV ed eventuali fattori di rischio in pazienti affetti da LES, posti a confronto con soggetti affetti da Lupus Cutaneo (LC).

Materiali e Metodi. A partire da settembre 2018 sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da LES (criteri ACR 1997) e soggetti con LC (diagnosi effettuata istologicamente). Per ciascun paziente sono stati registrati i seguenti parametri: terapia, attività di malattia (SLEDAI-2K), danno cronico (SLICC damage index), eventuali fattori o comportamenti a rischio per infezione da epatite virale, caratteristiche demografiche e clinico-laboratoristiche di malattia (inclusi principali specificità autoanticorpali e livelli di complemento). Inoltre sono stati determinati i livelli sierici di HBsAg, HBsAb, HBcAb, anti-HCV, HCV-RNA ed anti-HEV IgG.

Risultati. Sono stati arruolati 92 pazienti affetti da LES [(età mediana alla diagnosi 44,6 anni (IQR 12,9), durata mediana di malattia 128,4 mesi (IQR 195,5)] e 46 soggetti con LC [(età mediana alla diagnosi 52,6 anni (IQR 20,4), durata mediana di malattia 117,8 mesi (IQR 176,2)]. Come riportato nella tabella 1, solo un paziente con LC presentava un'epatite B cronica e non vi erano differenze di prevalenza e titolo degli anti-HBc e degli anti-HBs nei due gruppi. Nel 2.2% dei pazienti affetti da LES si registrava una pregressa infezione da HCV. L'esposizione ad HEV risultava significativamente più elevata nei pazienti con LC rispetto ai LES (P=0,01). Nei pazienti che riferivano regolare vaccinazione per HBV, il titolo degli anti-HBs risultava significativamente inferiore nei pazienti con LES rispetto a quelli con LC [valore mediano 30,7 UI/L, (IQR 215,9) versus mediana 711,9 UI/L (IQR 908), P=0,005]. Come mostrato nella figura 1 si riscontrava un'età maggiore nei pazienti con LES esposti sia ad HBV sia ad HEV (P=0,03, P=0,001, rispettivamente). Non sono state identificate associazioni significative tra caratteristiche clinico-laboratoristiche di malattia e la prevalenza dei suddetti marcatori di infezione da epatite virale in entrambe le corti. Tra i fattori di rischio comportamentali sono state identificate un'associazione tra

Tabella 1 - Marcatori per HBV, HCV, HEV nei 92 pazienti con LES da Lupus Cutaneo.

	LES (N=92)	Lupus Cutaneo (N=46)	P
HBsAg (N/%)	0	1/2,2	NS
Anti-HBc (N/%)	8/8,7	4/8,7	NS
Anti-HBc (media±DS)	0,01±0,02	0/0	NS
Anti-HBs (N/%)	32/34,8	17/37	NS
Anti-HBs (media±DS)	118,7±289,6	155,4±324,3	NS
Anti-HCV (N/%)	2/2,2	0	NS
Anti-HEV (N/%)	7/7,6	11/23,9	0,01
Anti-HEV (media±DS)	0,1±0,5	0,3±0,7	0,002

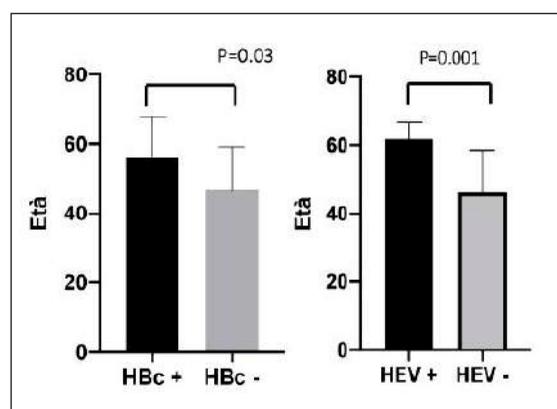


Figura 1 - Età a confronto nei pazienti con LES divisi rispettivamente in base alla positività per anti-HBc ed anti-HEV.

emodialisi e positività per anti-HBc (P=0,03) e tra uso di droghe endovenose e anti-HCV (0,04) nei pazienti con LES.

Conclusioni. Nel presente studio abbiamo valutato per la prima volta la prevalenza delle epatiti virali nei italiani pazienti affetti da LES, identificando una prevalenza simile rispetto a soggetti con LC, fatta eccezione per l'esposizione ad HEV, più frequente nel gruppo di controllo.

Keywords: LES, Epatiti virali, Lupus cutaneo.

MICE (MESOTELIAL/MONOCYTIC INCIDENTAL CARDIAC EXCRESCENCE) IN PAZIENTE CON LES E SINDROME DA ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI. DESCRIZIONE DI UN CASO CLINICO.

P141

F. Ghellere¹, A. Carletto², L. Andreoli³, F. Franceschini³

¹PhD Program, Department of Molecular and Translational Medicine, University of Brescia; ²Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona; ³Department of Clinical and Experimental Sciences, University of Brescia

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento cardiaco in corso di LES può esprimersi a livello di pericardio, miocardio ed endocardio. Una manifestazione rara emergente in letteratura in associazione alle patologie infiammatorie è rappresentata dalla comparsa di MICE.

Materiali e Metodi. Una paziente di 28 anni affetta da LES dall'età di 14 anni e poco aderente alla terapia, viene accolta presso il reparto di Reumatologia per febbre, artralgie, peggioramento delle lesioni cutanee tipiche, cefalea, parestesie periorali, deficit di forza agli arti, sfumate manifestazioni neuropsichiatriche. Nell'anamnesi figura sindrome da anticorpi antifosfolipidi e trombizzazione della vena cefalica dx in corso di gravidanza, correlata con la presenza di LAC, anticorpi anticardiolipina e antibeta2GP1. All'ingresso gli esami ematochimici mostrano aumento degli indici di flogosi, anemia modesta, positività di ANA ad alto titolo, antidsDNA, antifosfolipidi e consumo del complemento. Dalla diagnostica, impostata per inquadrare l'attività del LES e per evidenziare una eventuale infezione intercorrente, emerge un reperto ecocardiografico che depone per massa rotondeggiante di 10-12 mm in sede ventricolare sinistra, adesa al versante atriale del lembo valvolare posteriore per mezzo di un sottile peduncolo e molto mobile. Il cardiocirurgo, interpellato, considerato il rischio di embolizzazione e/o rottura del mezzo di adesione della massa, procede in urgenza alla rimozione chirurgica della neoformazione. L'esame istologico depone per mesothelial/monocytic incidental cardiac excrescence. La RM dell'encefalo mette in luce minute lesioni a carico della sostanza bianca

dei lobi frontali, verosimili esiti ischemici in assenza di altre alterazioni degli assi vascolari.

Risultati. È stata esclusa una componente infettiva ed è stata confermata l'attività del LES, verosimilmente legata alla scarsissima compliance della paziente. La terapia con steroide, ciclo di Ig-vena, nonché la reintroduzione di idrossiclorochina e aspirina con l'aggiunta di Azatioprina, hanno spento la malattia, che si è mantenuta in remissione ai controlli successivi.

Conclusioni. Le manifestazioni cardiache più tipiche del LES risultano essere la pericardite, la miocardite e la presenza di vegetazioni valvolari (endocardite di Libman-Sacks). Il caso esposto ha messo in luce, in paziente con scarso controllo della patologia per autonoma decisione di sospendere le terapie, un coinvolgimento cardiaco insolito con verosimili iniziali microembolizzazioni alla base delle manifestazioni neurologiche e neuropsichiatriche. Il tipo di neoplasia cardiaca (MICE), risulta essere molto rara (meno di 50 casi clinici in letteratura) ma è stata ipotizzata una possibile correlazione della stessa con stati flogistici e protrombotici sistemici in ambito oncologico (Argani P, Am J Surg Pathol. 1997), e reumatologico. Altri casi in letteratura sono stati correlati proprio con la presenza di una sindrome da anticorpi antifosfolipidi (Ton O, Interact Cardiovasc Thorac Surg. 2011) e con l'artrite reumatoide (Girolami I, Cardiovasc Pathol. 2018).

Keywords: MICE, Manifestazioni cardiache LES, Anticorpi antifosfolipidi.

DISEASE EVOLUTION IN A LONG-TERM FOLLOW-UP OF 104 PATIENTS WITH UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DISEASE

P142

M. Radin, S.G. Foddai, I. Cecchi, E. Rubini, A. Barinotti, D. Rossi, D. Roccatello, S. Sciascia
 Università degli Studi di Torino

Background and Objectives. Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD) is a term that brings together a heterogeneous range of clinical manifestations and laboratory abnormalities suggestive, but not sufficient, to allow a definite connective tissue disease (CTD) diagnosis. Although UCTD is recognized as a separate entity and emerging data support its wide prevalence among patients with symptoms evocative for autoimmune disease, classification criteria, epidemiological data and targeted-guidelines are still debated.

The aim of this study was to investigate the rate of disease evolution in a single-center long-term follow-up cohort of patients with UCTD and to determine clinical and immunological features more frequently associated with disease progression.

Results. The analysis included 104 UCTD consecutive patients (females 90.4%; mean disease duration at data collection 10.9 years, S.D. ±6.9) followed in our tertiary referral hospital.

During the follow-up [mean 6.2 years (S.D. ±3.2)], 46 patients (44.2%) developed novel clinical and/or laboratory features (rate of development patient/year of 7%), and 21 patients (20.2%) evolved into a definite CTD after a mean time of 7 years (S.D. ±5.5) with a rate of disease evolution (patient/year) of 3%. New clinical manifestations [41 patients (39.4%), mean follow-up of 5.7 years (S.D. ±4.7)], included:

joint involvement (39%), hematological (29%), cutaneous (12%), pulmonary (10%) and renal (10%). New laboratory findings [17 patients (16.3%), mean follow-up of 8.3 years (S.D. ±5.9)] included: 2 anti-ENA positivity, 3 anti-dsDNA antibodies positivity and 6 low complement levels. At follow-up 13 patients (61.9%) met the classification criteria for systemic lupus erythematosus, 1 patient (4.8%) for mixed CTD, 5 patients (23,8%) for systemic sclerosis and 2 patients (9.5%) for Sjögren’s syndrome, with an overall evolution to a defined CTD in one out every 31 patient-years. Patients evolving towards a new diagnosis had longer disease duration (14.7 years ±9.5 vs 9.9 years ±5.8; respectively, p<0.005) and had a higher prevalence of anti-Ro/SSA antibodies (57.1% vs 27.7%; respectively, p<0.05). The statistical difference was also confirmed after the univariate analysis (p<0.05).

Conclusion. Our findings highlight that up to 44.2% of UCTD patients might developed novel clinical and/or laboratory features during the follow-up, leading to an evolution into a definite CTD in 1 out 5 cases. A long term clinical and serological follow-up is therefore mandatory, in order to identify patients at high risk of progression to a definite CTD.

Keywords: *Connettivite indifferenziata, Fattori di rischio, Modelli predittivi.*

Table 1 - Demographic and diagnostic characteristics of the cohort.

Demographics	
Age at data collection (years), mean ± S.D.	54,8 ±13,9
Age at diagnosis (years), mean ± S.D.	53,9 ±14,9
Follow-up length at data collection (years), mean ± S.D.	6,2 ±3,2
Disease duration at data collection (years), mean ± S.D.	10,9 ±6,9
Clinical manifestations at diagnosis	
Hematological; n, %	9 (8,7)
Leukopenia; n, (%)	5 (4,8)
Thrombocytopenia; n, (%)	4 (3,8)
Skin; n, %	10 (9,6)
Malar Rash; n, (%)	3 (2,9)
Subacute Lupus; n, (%)	1 (1)
Livedo reticularis; n, (%)	2 (1,9)
Vitiligo; n, (%)	1 (1)
Oral Ulcers; n, (%)	3 (2,9)
Joints; n, %	68 (65,4)
Arthralgia/arthritis; n, (%)	68/ (65,4)
Arthritis; n, (%)	21/ (18,8)
Cardiac; n, %	5 (4,8)
Pericarditis; n, (%)	5 (4,8)
Valvulopathy; n, (%)	1 (1)
Pulmonary; n, %	7 (6,7)
Interstitial lung disease; n, (%)	6 (5,7)
Pleuritis; n, (%)	1 (1)
Xerophthalmia and Xerostomia; n, (%)	26 (25)
Photosensitivity; n, (%)	9 (8,7)
Raynaud phenomenon; n, (%)	42 (40,4)
Fibromyalgia; n, (%)	4 (3,8)
Neuropathy; n, (%)	4 (3,8)
Angioedema; n, (%)	2 (1,9)
Laboratory profile at diagnosis	
ANA positive (>1:320); n, (%)	104 (100)
ENA positive; n, (%)	53 (51)
anti-Ro/SSA positive; n, (%)	35 (33,7)
anti-Ro/SSA and anti-La/SSB positive; n, (%)	10 (9,6)
anti-RNP positive; n, (%)	6 (5,7)
anti-U1RNP positive; n, (%)	7 (6,7)
anti-Scl70 positive; n, (%)	1 (1)
anti-Sm positive; n, (%)	1 (1)
anti-Cent B; n, (%)	10 (9,6)
anti-dsDNA positive; n, (%)	7 (6,7)
Low C3 levels; n, (%)	9 (8,7)
Low C4 levels; n, (%)	5 (4,8)
Low C3 and C4 levels; n, (%)	4 (3,8)
Antiphospholipid antibodies; n, (%)	15 (14,4)
Lupus anticoagulant positive; n, (%)	10 (9,6)
Anticardiolipin antibodies positive (IgG/IgM); n, (%)	5 (4,8)
Anti-Beta2Glycoprotein1 antibodies positive (IgG/IgM); n, (%)	3 (2,9)

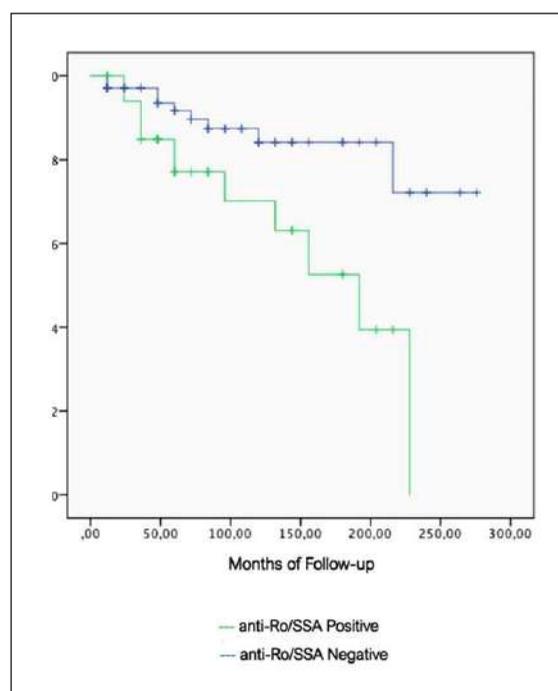


Figure 1 - Kaplan-Meier Analysis investigating the change in diagnosis to definite CTD at follow-up, between patients anti-Ro/SSA antibodies positive and negative.

NEUROPSYCHIATRIC OUTCOME OF CHILDREN BORN TO WOMEN WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS (SLE) AND EXPOSED IN UTERO TO AZATHIOPRINE: A CASE-CONTROL STUDY

P143

M.G. Lazzaroni¹, F. Tamborini², F. Crisafulli¹, I. Debeni¹, V. Binda², C. Nalli¹, J. Galli³, A. Merlini³, E.M. Fazzi³, A. Tincani¹, G. Moroni², L. Andreoli¹, F. Franceschini¹

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia;

²Unità di nefrologia, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore di Milano; ³U.O. Neuropsichiatria Infantile, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia

Objective. An increased risk of neurodevelopmental (ND) and learning disorders (LD) in the offspring of SLE mothers has been suggested, with the attribution to different factors. Azathioprine (AZA) is commonly used during pregnancy, based on its proven absence of teratogenicity in humans and extended experience of use in different autoimmune diseases. However, it has been suggested that in utero exposure to AZA could be linked to an increased frequency of ND/LD in children born to SLE patients.

The objective was to evaluate the medium-long term neuropsychiatric outcome of children of school age (≥ 6 years) born to SLE women treated with AZA during pregnancy, as compared to children born to SLE mothers not treated with AZA.

Methods. Data of prospectively followed SLE pregnancies in 2 Italian centres between 1991 and 2018 were retrospectively collected. Patients treated with AZA (cases) were compared to those not treated with AZA (controls). Matching was done for age, renal involvement and antiphospholipid antibodies (aPL) positivity. All patients were interviewed by phone to collect data regarding their children, particularly a diagnosis of ND/LD certified by Neuropsychiatrists.

Results. Twenty-two SLE patients in the AZA group and 56

in the control group had 27 and 65 pregnancies, respectively. Groups were comparable for maternal age at pregnancy (32.7 ± 5.94 vs 32.1 ± 4.40 years, $p:0.56$), frequency of renal involvement (66.7% vs 73.9% , $p:0.61$), aPL positivity (40.7% vs 27.7% , $p:0.23$), and anti-Ro/SSA positivity (25.9% vs 32.3% , $p:0.62$). SLE flares during pregnancy were more frequent in the AZA group, although not statistically significant (22.2% vs 10.8% , $p:0.19$). Corticosteroids were more frequently used in the AZA group (96.3% vs 70.8% , $p:0.006$).

Regarding children's characteristics, there were no differences in gestational week at birth (36.8 ± 2.47 vs. 37.1 ± 1.96 weeks, $p:0.53$), birth weight (2798 ± 550 g vs 2892 ± 538 g, $p:0.47$) and rate of male sex (51.9% vs 46.2% , $p:0.65$).

ND/LD frequency was similar in the two groups: ND in 2/27 (7.41%) of children exposed to AZA vs 4/65 (6.15%) controls ($p:1.00$), and LD in 1/27 (3.70%) vs. 7/65 (10.8%) ($p:0.43$).

Conclusion. The medium-long term outcome of 92 children born to SLE mothers with a median age of xx years was characterized by the presence of ND in 6/92 (6.52%) and LD in 8/92 (8.69%), without any apparent association with the in utero exposure to AZA.

Keywords: Azatioprina, Gravidanza, Neuropsichiatria.

PREDICTIVE FACTORS FOR DISEASE DEVELOPMENT IN INDIVIDUALS AT RISK OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: INTEGRATION OF CLINICAL, SEROLOGICAL AND BIOMOLECULAR DATA

P144

M. Fredi¹, Z. Rahme¹, C. Adamichou², D. Nikolopoulos³, M. Nikoloudaki², A. Pieta³, A. Repa², A. Parma⁴, E. Kalogiannaki², N. Avgustidis², N. Kougkas², A. Banos⁵, A. Eskitzis², A. Bortoluzzi⁶, S. Jacobsen⁷, P. Sidiropoulos², E. Dermitzakis⁸, M. Mosca⁴, L. Inês⁹, F. Franceschini¹, A. Fanouriakis³, A. Tincani¹, L. Andreoli¹, G. Bertias²

¹Rheumatology Unit and Department of Clinical and Experimental Sciences, Brescia; ²University of Crete Medical School, Rheumatology, Iraklio, Greece; ³National and Kapodistrian University of Athens, ⁴Department of Internal Medicine, Athens, Greece; ⁵University of Pisa, Rheumatology, Pisa; ⁶National and Kapodistrian, University of Athens, Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, Greece; ⁷University of Ferrara; ⁸Copenhagen University, København, Denmark; ⁹Biomedical Research Foundation, Academy of Athens, University of Geneva, Switzerland; ⁹University of Coimbra, Portugal

Objective. Systemic Lupus Erythematosus (SLE) onset is often preceded by a preclinical phase evidenced by the presence of autoantibodies or clinical features without meeting the classification criteria for SLE and therefore undiagnosed as such. These conditions evolve to SLE in 10-55% of cases. The aim of the study is to integrate serological, clinical and biomolecular data to define which characteristics can be more predictive of evolution to full-blown disease.

Methods. A multicentric prospective study was designed, including 7 European centers, coordinated by the center in Heraklion, Greece.

The cohort consists of patients aged between 18-55 years, in follow-up for no more than 5 years, with diagnosis of undifferentiated connective tissue disease, preclinical or incomplete SLE, or with 1st-degree relatives with SLE. Patients were divided into 4 groups according to ANA titre and number of clinical and/or serological manifestations (Table I). Exclusion criteria was the fulfilment at baseline of ACR1997 and/or SLICC 2012 SLE Criteria or other defined connective tissue diseases.

Data concerning demographics, family and medical history, clinical and serological parameters, use of medications, life-

Table I - Description of eligible individuals.

Group A	ANA \geq 1:640 (IIF)	+	\geq 1 additional feature (serological or clinical)
Group B	ANA \geq 1:80 (IIF)	+	\geq 2 additional features (serological or clinical)
Group C	ANA-negative	+	\geq 1 serological AND \geq 2 clinical features
Group D	First-degree relative (FDR) of a patient with definitive SLE	+	\geq 2 additional features (ANA and/or other serological and/or clinical)

Table II - Distribution of clinical and serological features included in the 1997 and 2012. Classification Criteria.

ACR 1997	TOT (N=223) (n,%)	ACR 2012	TOT (N=223) (n,%)
Malar rash	31 (13.9)	Acute cutaneous lupus	49 (22)
Discoid rash	2 (0.9)	Chronic cutaneous lupus	3 (1.3)
Photosensitivity	43 (19.3)	Non-scarring alopecia	28 (12.6)
Mucosal ulcers	16 (7.2)	Mucosal ulcers	16 (7.2)
Synovitis	60 (26.9)	Synovitis	62 (27.8)
Serositis	4 (1.8)	Serositis	4 (1.8)
Renal disorder	2 (0.9)	Renal disorder	2 (0.9)
Neurological disorder	3 (1.3)	Neurologic disorder	7 (3.1)
Hematologic disorder	24 (10.8)	Haemolytic anaemia	2 (0.9)
Immunologic disorder	38 (17)	Leukopenia	13 (5.8)
		Thrombocytopenia	8 (3.6)
		Anti-DNA	9 (4)
		Anti-Sm	4 (1.8)
		Anti-phospholipid antibodies	40 (17.9)
		Low complement	48 (21.5)
		Coombs test	8 (3)
		Renal criterion: biopsy-proven lupus nephritis	0 (0)

style (tobacco, alcohol use, physical activity, adherence to Mediterranean diet) were collected through an online electronic datasheet. Blood samples were collected for RNA-sequencing and genotyping.

Results. A cohort of 223 individuals (F:M ratio 13:1, aged 36 ± 10 years) were considered and enrolment/monitoring is still ongoing. 27% of patients were classified in group A, 56% in group B, 10% in group C and 7% in group D. 35% of patients report familiarity for autoimmune disease, 7% for SLE specifically. 31% of patients have a concomitant autoimmune disease. 40% have been smokers for at least one year of which 56% are still smokers. 71% are not physically active, 40% report photosensitivity. Serologically, the most represented parameters are complement consumption (22%), specifically in group C, antiphospholipid antibodies (18%) and anti-Ro/SSA antibodies (13%). The ANA titre was not considered as a parameter as it was an enrolment criterion for groups A, B and D. Clinically, the most reported manifestations are synovitis

(27%), and skin manifestations (photosensitivity 19%, malar rash 14%, non-scarring alopecia 13%).

In table II we have reported the prevalence of the item included in the ACR1997 and SLICC 2012 criteria observed in our cohort.

Conclusion. A significant number of patients already have predictive factors for disease evolution, including some that cannot be changed (e.g. familiarity), others that can be modified (e.g. smoking).

There will be a closer follow-up for patients with clinical manifestations peculiar to SLE, even if the disease is not confirmed. Following the study completion, data will be combined with blood transcriptome to define a high-risk subgroup of individuals for progression into SLE.

The study is supported by the Foundation for Research in Rheumatology (FOREUM; preclin 016).

Keywords: *Preclinic SLE, Biomarker, High risk.*

USE OF PHYSICIAN GLOBAL ASSESSMENT (PGA) IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF ITS PSYCHOMETRIC PROPERTIES

P145

E. Chessa¹, M. Piga¹, A. Floris¹, H. Devilliers², A. Cauli¹, L. Arnaud^{3,4}

¹U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari e Università degli Studi di Cagliari, Monserrato, Cagliari;

²Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, Hôpital François-Mitterrand, Service de Médecine Interne et Maladies Systémiques, Dijone, France; ³Service de Reumatologie, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Université de Strasbourg, France;

⁴Centre National de Référence des Maladies Systémiques et Autoimmunes Rares Est Sud-Ouest (RESO), Strasbourg, France

Purpose of the Study. Physician Global Assessment (PGA) is a visual analogue score (VAS) that reflects the clinician's judgment of overall Systemic Lupus Erythematosus (SLE) disease activity. The aim of this systematic literature review (SLR) is to describe and analyse the psychometric properties of PGA, including face validity, content validity, construct validity, criterion validity, reliability, responsiveness and feasibility.

Materials and Methods. This SLR was conducted by two independent reviewers in accordance with the PRISMA statement, searching for articles reporting on the use of PGA in SLE. All articles published until the 1st of July 2019 in Pubmed were screened with no limitation about years of publication, language or patients' age. Psychometric properties data were analysed according to the OMERACT (Outcome Measures in Rheumatology) Filter methodology version 2.1. Measurement properties of the PGA were analysed according to the COnsensus-based Standards for the selection of health Measurement INstruments (COSMIN) terminology.

Results. The literature search identified 91 studies, accounting for 49 longitudinal cohort studies, 25 cross-sectional studies, 7 Randomized Controlled Trials (RCT), 3 consensus conferences, 4 post-hoc analyses, 2 retrospective studies and 1 case-series. Content validity was reported in 89 studies. No consensus was found on whether serological activity should be incorporated in the PGA, but a study found a better correlation between the SLEDAI and the PGA when the latter was assessed taking into account laboratory test result. Face validity was reported in all the articles retrieved, in which the PGA was used alone or as

part of composite indices (SRI, SFI, LLDAS, DORIS remission criteria). Supporting the face validity property, PGA was defined "gold-standard" in 11 studies and in 32 it was used as the reference to which other activity scores were compared. However, it was used as a single outcome measure only in two studies.

A meta-analysis of 12 studies demonstrated a good correlation (ICC 0.69; 95%CI 0.50-0.82) between the PGA and the SLEDAI (12 studies) supporting the PGA construct validity (Figure 1).

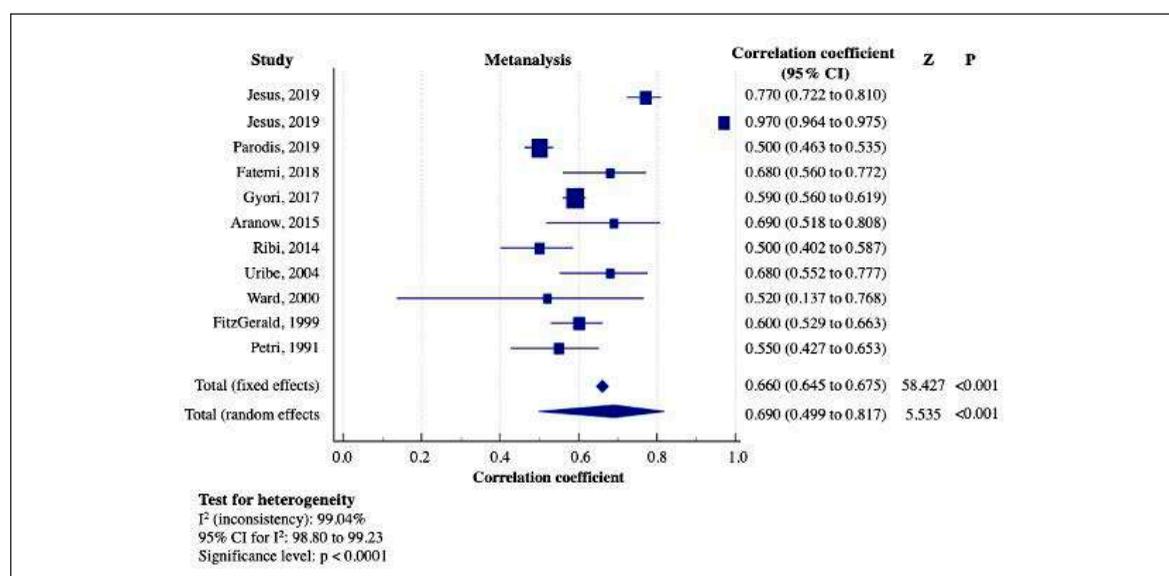
Criterion validity was assessed exploring the PGA correlation with quality of life measurements, biomarkers levels and treatment changes in 28 studies, while no study has evaluated correlation with damage.

A good responsiveness for PGA was shown in 8 studies: PGA responsiveness was used to assess flare, defined by a change of ≥ 1.0 in a 0-3 VAS occurred since the last visit, and to assess minimal significant disease activity variation, corresponding to ≥ 0.3 -points from baseline.

A high variability in scales and a wide range of inter-rater (ICC=0.67-0.96) and intra-rater (ICC=0.55-0.88) reliability were found.

Conclusion. PGA is a valid, responsive and feasible instrument, while its reliability was impacted by the scale adopted, suggesting the major need for a standardization of its scoring.

Keywords: Physician global assessment, Metanalysis, Psychometric properties.



LOW DOSE PREDNISONE AND CDMARDS TO MAINTAIN LUPUS LOW DISEASE ACTIVITY STATE

P146

C. Schenone, E. Gotelli, S. Paolino, G. Ferrari, P.F. Bica, E. Hysa, E. Alessandri, C. Pizzorni, M. Cutolo, A. Sulli

Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) is a chronic autoimmune multisystemic disease (1). A treat-to-target strategy leads to a high rate of clinical remission (2). Lupus Low Disease Activity State (LLDAS) is one of the best tools to evaluate disease remission (3).

Aim. To evaluate drug strategy used to induce and maintain the clinical remission, evaluated by LLDAS, in a real-life cohort of SLE patients, with different signs and symptoms of disease at onset.

Materials and Methods. Thirty female SLE patients (mean age 52±15 years; mean age at disease onset 34±16 years, mean disease duration 18±13 years) in clinical remission were enrolled (EULAR/ACR 2019 criteria). Remission was defined by LLDAS that includes: SLEDAI-2K <4 and no activity in major organ systems, no hemolytic anemia, no new features of activity compared with previous assessment, physician global assessment (PGA) <1, prednisone dose <7.5 mg/day, well tolerated and stable therapy with maintenance doses of immunosuppressive drugs. SLE manifestations and pharmacological treatments were recorded at baseline and during follow-up.

Results. Mucocutaneous involvement (57%), arthritis (30%), serositis (30%), nephritis (27%), leukopenia (23%), thrombocytopenia (20%), haemolytic anaemia (13%), antiphospholipid syndrome manifestations (16%), neuro-psychiatric lupus symptoms (6%) were present in various combinations at disease onset. Baseline mean SLEDAI-2K was 10.5±2.5.

At the time of active disease SLE patients were treated with different dosages of glucocorticoids (100%) and variable associations of DMARDs: hydroxychloroquine (HCQ, 73%), cyclophosphamide (20%), mycophenolate mofetile (MMF, 13%), azathioprine (AZA, 13%), methotrexate (MTX, 13%),

cyclosporine A (CSA, 6%), rituximab (3%), abatacept (ABA, 3%). Glucocorticoids were prescribed together with a single cDMARD in 50% of cases and with two or more DMARDs in the remaining 50% of patients (cDMARDs or cDMARDs + bDMARD).

LLDAS remission was reached after a mean time of 14±12 years, with a mean remission duration of 4.2±3.2 years (mean SLEDAI-2K at last visit 1±1; Mean PGA 0.4±0.1). Last maintenance therapies during remission were low dose prednisone <5 mg/day and/or HCQ <400 mg/day and/or CSA <200 mg/day and/or MTX <10 mg/weekly and/or MMF <2 g/day and/or AZA <100 mg/day. In particular, patients were taking prednisone alone 7%, HCQ alone 3%, prednisone + HCQ 53%, prednisone + single DMARD different from HCQ 7%, and prednisone + HCQ + cDMARD 30%. All maintenance treatments were well tolerated.

Conclusions. Reaching LLDAS by a treat-to-target strategy, combining prednisone with different DMARDs, is crucial to minimize side effects and maintain clinical remission in SLE patients. This study confirms that the combined association of HCQ with low dose prednisone is the most employed treatment in SLE patients during remission.

References

1. Lisnevskaia L, et al. *Lancet*. 2014; 384 (9957): 1878-1888.
2. Van Vollenhoven RF, et al. *Ann Rheum Dis*. 2014; 73: 958-967.
3. Franklyn K, et al. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 1615-21.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, LLDAS, Treat-to-target.*

SCAR IMAGING ECHOCARDIOGRAPHY WITH ULTRASOUND MULTI-PULSE SCHEME [eSCAR] FOR THE DETECTION OF MYOCARDIAL FIBROSIS IN PATIENTS WITH SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS: PRELIMINARY RESULTS

P147

A. Giollo¹, G. Vinco³, G. Orsolini¹, G. Cioffi¹, G. Adami¹, A. Fassio¹, L. Idolazzi¹, D. Gatti¹, F.L. Ribichini², M. Rossini¹, O. Viapiana¹

¹U.O.C. Reumatologia A.O.U.I. Verona; ²U.O.C. Malattie Cardiovascolari A.O.U.I. Verona; ³Dipartimento di Medicina Università di Verona

Scopo del lavoro. Myocardial fibrosis can occur in up to 30% of systemic lupus erythematosus (SLE) patients on cardiovascular magnetic resonance imaging. Scar imaging echocardiography with ultrasound multi-pulse scheme (eSCAR) is a novel and promising technique that proved to be effective in detecting ischemic myocardial scars in patients with coronary artery disease. This study was conducted to evaluate if the eSCAR technique is feasible and to better characterize SLE patients with cardiac involvement by eSCAR.

Metodi. We recruited consecutive patients with SLE classified according to the 2019 EULAR/ACR recommendations. Patients with diabetes mellitus, obesity, prior cardiovascular (CV) disease or antiphospholipid (aPL) syndrome were excluded. Eligible participants underwent a thorough clinical assessment and a full echocardiography examination, including the eSCAR technique. Data on clinical variables were collected; disease activity was estimated by the SLE Disease Activity Index (SLEDAI) score. Lupus flare was defined as new/worse clinical signs and symptoms and/or lab measurements and a change/increase in treatment. Patients were compared according to the presence or absence of eSCAR. In this preliminary report, only descriptive analyses are provided. Continuous data are reported as median [25th; 75th percentile].

Risultati. We enrolled fifteen patients diagnosed with SLE (age 45 years [36; 47], disease duration 14 years [12; 20]), 13 (87%) were females. Median SLEDAI was 5 [2; 8]. The most frequent disease involvement included arthritis (73%), skin and mucous membranes (60%), lupus nephritis (47%) and

cytopenias (47%). Patients had received treatment for lupus with 5 drugs [5; 8]. Cumulative prednisone dosage was 25 g [20; 44], whilst the current daily dosage of prednisone was 4 mg [0.0; 5.0]. Hypertension was present in 4 (27%) and hypercholesterolemia in 2 (13%) subjects; 4 patients (27%) were current or past smokers. The eSCAR technique was feasible in all participants with no adverse effects. Myocardial scars were detected in 2 patients (eSCAR-positive 13%; figure and table); eSCAR positive patients were females and had no history of cardiovascular involvement (including pericarditis); they had at least one relapse within the prior 12 months before enrollment; at least one cardiovascular risk factor was found in both patients (one was a smoker and the other one had hypertension); none received prior treatment with cyclophosphamide or rituximab; they had no renal involvement; arthritis and cytopenia were the prominent features of disease; anti-dsDNA titer was higher than eSCAR-negative patients.

Conclusioni. Echocardiography allowed detection of myocardial scars in patients with SLE. Our preliminary data show that eSCAR is feasible and well tolerated in a SLE population. Further data from this ongoing study will help investigate whether eSCAR might improve risk stratification, by identifying myocardial involvement in SLE patients with a more active disease.

This study was granted by gruppo LES Italia Onlus.

Keywords: Ecocardiografia, Miocardite, eSCAR.

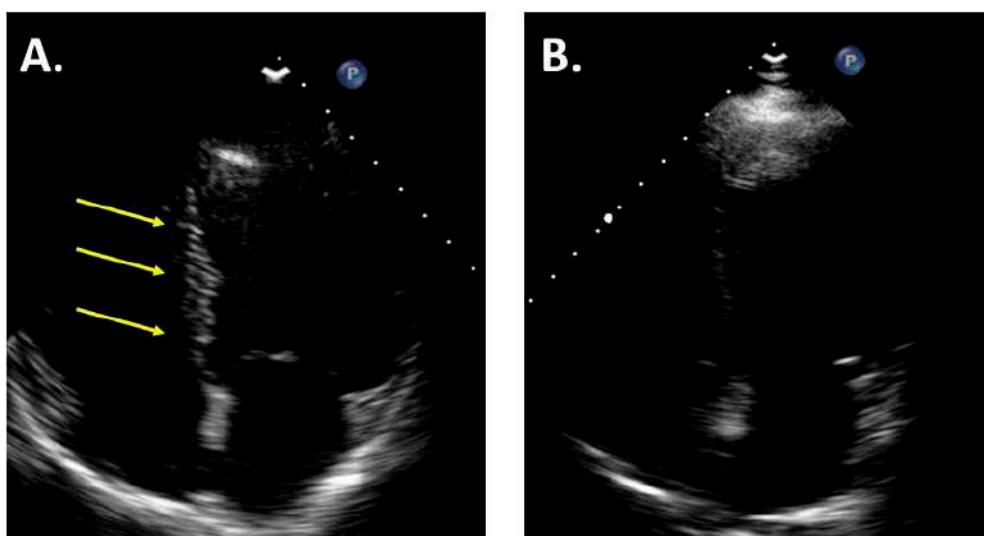


Figure 1 - A) Myocardial fibrosis in the interventricular septum (eSCAR-positive patient). B) no myocardial fibrosis (eSCAR-negative patient).

IMPATTO DELL'ETÀ ALL'ESORDIO E DELL'ETÀ ALLA DIAGNOSI SULLE CARATTERISTICHE CLINICHE E SULLE COMORBIDITÀ IN UNA COORTE DI PAZIENTI CON LES DI RECENTE INSORGENZA

P148

I. Prevede¹, A. Iuliano¹, A. Cauli², M. Piga², F. Iannone³, L. Coladonato³, A. Bortoluzzi⁴, E. Silvagni⁴, C. Tani⁵, E. Elefante⁵, A. Doria⁶, L. Iaccarino⁶, F. Franceschini⁷, M. Fredi⁷, F. Conti⁸, F.R. Spinelli⁸, B. Frediani⁹, E. Garcia Gonzales⁹, C.A. Scirè¹⁰, A. Zanetti¹⁰, G. Carrara¹⁰, G.D. Sebastiani¹

¹U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo-Forlanini, Roma; ²U.O.C. Reumatologia, Policlinico A.O.U. e Università degli Studi di Cagliari; ³DETO-Sezione di Reumatologia, Università di Bari; ⁴U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera-Universitaria S. Anna e Università di Ferrara; ⁵U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa;

⁶Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; ⁷U.O.C. Reumatologia e Imm. Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia; ⁸Reumatologia, Dipartimento Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma; ⁹U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Siena;

¹⁰Unità di Epidemiologia-Centro Studi SIR, Società Italiana di Reumatologia, Milano

Razionale. Alcuni studi hanno dimostrato che l'età all'esordio ha un impatto sulla presentazione clinico-sierologica, sulle comorbidity e sul decorso della malattia dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Scopo del lavoro è valutare se in una casistica di pazienti affetti da LES di recente insorgenza l'età all'esordio e l'età alla diagnosi correlano con le manifestazioni clinico-sierologiche e con le comorbidity al basale e a 36 mesi di follow-up.

Pazienti e Metodi. Abbiamo analizzato 171 pazienti arruolati nell'Early Lupus project, studio italiano prospettico multicentrico che include pazienti con diagnosi di LES da meno di 12 mesi. In base all'età in cui si era manifestato il primo sintomo della malattia, sono stati suddivisi in 2 gruppi: esordio precoce (18-45 anni) ed esordio tardivo (>45 anni). Le analisi di confronto sono state replicate dividendo i pazienti in base all'età alla diagnosi. Ogni confronto è stato fatto al basale e a 36 mesi di follow-up.

Risultati. Analisi al basale: i pazienti con esordio tardivo presentavano più frequentemente comorbidity (ipertensione, dislipidemia e osteoporosi). Di essi l'11,4% aveva una neoplasia in anamnesi, non registrata nella coorte ad esordio precoce (Tab. I). I due gruppi non differivano né per coinvolgimento d'organo (domain BILAG) né per attività di malattia (ECLAM). I pazienti con esordio precoce mostravano una malattia più attiva dal punto di vista sierologico (maggiore frequenza di anti-dsDNA e livelli medi di C3 e C4 più bassi, Tab. II), e presentavano più frequentemente rash malare (36.2% vs 18.2%, p=0.042). Risultati analoghi si ottenevano suddividendo i pazienti in base all'età alla diagnosi (18-45 anni e >45 anni), tranne per la maggiore frequenza di rash discoidale nel gruppo con età alla diagnosi >45 anni (18% vs 6.6%, p=0.045).

Analisi a 36 mesi: i pazienti, sia suddivisi in base all'età all'esordio che in base all'età alla diagnosi, non differivano per

Tabella I - Caratteristiche demografiche e comorbidity al basale dei pazienti suddivisi in base all'età all'esordio e all'età alla diagnosi.

	Totale (N=171)	Età all'esordio 18- 45 N=127	Età all'esordio >45 N=44	P-value*	Total (N=171)	Età alla diagnosi 18-45 N=121	Età alla diagnosi >45 N=50	P-value*
Femmine - n(%)	144 (84.2%)	110 (86.6%)	34 (77.3%)	0.221	144 (84.2%)	104 (86%)	40 (80%)	0.459
Etnia Caucasica - n(%)	152 (88.9%)	112 (88.2%)	40 (90.9%)	0.817	152 (88.9%)	108 (87.6%)	44 (88%)	0.911
Fumo - n(%)	45 (26.2%)	32 (25.2%)	13 (29.5%)	1	45 (26.2%)	30 (24.8%)	15 (30%)	1
Familiarità per LES - n(%)	15 (8.8%)	12 (9.5%)	3 (6.8%)	0.762	15 (8.8%)	10 (8.3%)	5 (10%)	0.769
BMI - media (DS)	22.8 (4)	22 (3.7)	25 (4.1)	<0.001	22.8 (4)	22 (3.7)	24.7 (4.1)	<0.001
Diabete - n(%)	7 (4.1%)	3 (2.4%)	4 (9.1%)	0.073	7 (4.1%)	3 (2.5%)	4 (8%)	0.196
Iperensione arteriosa - n(%)	28 (16.4%)	8 (6.3%)	20 (45.5%)	<0.001	28 (16.4%)	8 (6.6%)	20 (40%)	<0.001
Dislipidemia - n(%)	19 (11.2%)	11 (8.7%)	8 (18.2%)	0.093	19 (11.2%)	11 (9.1%)	8 (16%)	0.277
Familiarità eventi CV - n(%)	24 (14.2%)	12 (9.5%)	12 (27.3%)	0.008	24 (14.2%)	12 (10%)	12 (24%)	0.027
Neoplasie - n(%)	5 (2.9%)	0 (0%)	5 (11.4%)	0.001	5 (2.9%)	0 (0%)	5 (10%)	0.002
Osteoporosi - n(%)	8 (4.7%)	3 (2.4%)	5 (11.4%)	0.028	8 (4.7%)	2 (1.7%)	6 (12%)	0.008
Tubercolosi - n(%)	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (2.3%)	0.452	2 (1.2%)	1 (0.8%)	1 (2%)	0.506
Epatite B - n(%)	3 (1.9%)	2 (1.7%)	1 (2.3%)	1	3 (1.9%)	2 (1.7%)	1 (2%)	1
Epatite C - n(%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
HIV - n(%)	1 (0.7%)	1 (0.8%)	0 (0%)	1	1 (0.7%)	1 (1%)	0 (0%)	1
CMV - n(%)	6 (4.2%)	3 (2.8%)	3 (6.8%)	0.165	6 (4.2%)	3 (2.9%)	3 (7.3%)	0.353

Tabella II - Caratteristiche clinimetriche e laboratoristiche al basale dei pazienti suddivisi in base all'età all'esordio e all'età alla diagnosi.

	Totale (N=171)	Età all'esordio 18-45 N(127)	Età all'esordio >45 N(44)	P- value*	Total (N=171)	Età alla diagnosi 18-45 N(121)	Età alla diagnosi >45 N(50)	P-value*
Indici clinimetrici								
ECLAM - media (DS)	3.2 (2.4)	3.1 (2.4)	3.2 (2.3)	0.712	3.2 (2.4)	3.2 (2.5)	3.1 (2.2)	0.906
VAS - media (DS)	53.3 (23.1)	52 (24)	56.9 (20.4)	0.239	53.5 (23.1)	51.6 (24.3)	57.2 (19.5)	0.167
SLICC - media (DS)	0.3 (0.7)	0.3 (0.6)	0.4 (0.7)	0.459	0.3 (0.7)	0.4 (0.6)	0.3 (0.6)	0.313
Laboratorio e autoimmunità								
C3 - media (DS)	71.7 (30.2)	68.1 (31.2)	82.3 (24.5)	0.005	71.7 (30.2)	67.3 (29.1)	82.5 (30.4)	0.004
C4 - media (DS)	11.8 (8.8)	10.7 (7.8)	14.9 (11.2)	0.015	11.8 (8.8)	10.8 (7.6)	14.5 (10.9)	0.011
ANA - n(%)	163 (95.3%)	119 (93.7%)	44 (100%)	1	163 (95.3%)	114 (93.3%)	49 (100%)	1
anti - dsDNA - n(%)	125 (76.2%)	97 (80.2%)	28 (83.6%)	0.037	125 (76.2%)	94 (81.7%)	31 (63.3%)	0.019
antiRo - n(%)	74 (46.2%)	57 (50%)	17 (38.6%)	0.269	74 (46.2%)	54 (49.1%)	20 (41.7%)	0.492
antiLa - n(%)	31 (19.9%)	24 (21.2%)	7 (18.3%)	0.639	31 (19.9%)	22 (20.2%)	9 (19.1%)	1
anti-RNP - n(%)	33 (24.7%)	27 (23.9%)	11 (26.5%)	0.071	33 (24.7%)	25 (23.1%)	13 (26.3%)	0.639
antiScl - n(%)	33 (21.3%)	25 (22.1%)	8 (19%)	0.045	33 (21.3%)	25 (22.9%)	8 (17.4%)	0.578
anti-Cardiolipina - n(%)	36 (26.1%)	24 (23.8%)	12 (32.4%)	0.419	36 (26.1%)	24 (24.7%)	12 (29.3%)	0.735
anti-beta2GPI - n(%)	38 (28.5%)	19 (18.2%)	8 (23.5%)	0.069	38 (28.5%)	18 (18.9%)	8 (21.1%)	0.375
lupus anticoagulant - n(%)	26 (19.1%)	15 (18%)	8 (22.2%)	0.76	26 (19.1%)	16 (18.9%)	8 (20%)	1
Fattore reumatico - n(%)	17 (12.3%)	10 (10.3%)	7 (27.1%)	0.411	17 (12.3%)	10 (10.8%)	7 (15.6%)	0.597

Tabella III - Sotto-analisi a 36 mesi dalla comorbidità non presenti al basale.

Comorbidità	Età all'esordio 18-45	Età all'esordio >45	P-value	Età alla diagnosi 18-45	Età alla diagnosi >45	P-value
Iperensione Arteriosa N(%)	8 (7%)	5 (20.8%)	0.049	7 (6.4%)	6 (20%)	0.035
Neoplasie N(%)	0 (0%)	0 (0%)	1	0 (0%)	0 (0%)	1
Osteoporosi N(%)	1 (1%)	3 (7.7%)	0.047	0 (0%)	4 (7.7%)	0.005

l'accumulo del danno (SLICC damage index), ma mostravano un diverso coinvolgimento d'organo, con più frequente interessamento muscoloscheletrico sia nel gruppo con esordio tardivo (18.6% vs 7.3%, p=0.043) che nel gruppo con età alla diagnosi >45 anni (20.4% vs 5.9%, p=0.009), mentre il gruppo con età alla diagnosi 18-45 anni sviluppava più frequentemente l'impegno renale (21,4% vs 6,1%, p=0.03).

Da una sotto-analisi a 36 mesi dei pazienti con comorbidità non presenti al basale emergeva una maggior frequenza di ipertensione arteriosa e osteoporosi, sia nel gruppo a esordio

tardivo che nel gruppo con età alla diagnosi >45 anni, rispetto alle controparti (Tab. III).

Conclusioni. Nella nostra coorte l'esordio precoce sembra correlare con un profilo immunologico più attivo, mentre l'esordio tardivo con una più alta incidenza di comorbidità. L'età alla diagnosi tra i 18 e i 45 anni sembra correlare con una maggiore severità di malattia.

Keywords: LES di recente insorgenza, Età all'esordio, Comorbidità.

PROGNOSI A LUNGO TERMINE IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO SEGUITI PER PIÙ DI 20 ANNI IN TRE CENTRI TERZIARI DI RIFERIMENTO ITALIANI

P149

M. Cornalba¹, M. Gerosa^{1,2}, G.A. Ramirez^{3,4}, C. Bellocchi^{1,5}, L.M. Argolini², L. Moroni³, N. Farin³, L. Dagna^{3,4}, E. Bozzolo³, L. Beretta⁵, R. Caporali^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ²Lupus Clinic, Reumatologia Clinica ASST Pini CTO, Milano; ³IRCCS Ospedale San Raffaele, Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare, Milano;

⁴Università Vita-Salute San Raffaele, Milano; ⁵Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano

Scopo del lavoro. La prognosi dei pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) è notevolmente migliorata nel tempo, incrementando la necessità di dati sull'attività di malattia e sull'accumulo del danno a lungo termine. Lo scopo dello studio è indagare il rischio di attività di malattia a lungo termine e identificare validi marcatori prognostici per le riacutizzazioni in pazienti affetti da LES di lunga durata.

Materiali e Metodi. Sono stati analizzati retrospettivamente dati su pazienti affetti da LES con durata di malattia di almeno 20 anni, regolarmente seguiti presso tre centri terziari di riferimento italiani. Sono state registrate le seguenti variabili:

- 1) coinvolgimento d'organo secondo il British Isles Lupus Assessment Group (BILAG);
- 2) raggiungimento di remissione clinica (CR) definita come clinical SLEDAI=0, PGA<0.5 e nessuna terapia con prednisone/immunosoppressori, o remissione clini-

ca completa (CCR) definita come clinical SLEDAI=0, PGA<0.5, nessuna terapia con prednisone/immunosoppressori e sierologia negativa;

- 3) raggiungimento di bassa attività di malattia (LLDAS-Lupus Low Disease Activity State) a 15 (T15) e 20 (T20) anni di follow up. L'accumulo del danno è stato stimato secondo lo SLE International Collaborating Clinics/American College of Rheumatology Damage Index (SDI).

Risultati. Sono stati raccolti dati di 168 pazienti (Tabella I). La CR+CCR e la LLDAS sono state ottenute nel 22% e 61% al T15 e nel 42% e 71% al T20. Il raggiungimento di LLDAS non è risultato associato a storia di un particolare coinvolgimento d'organo, ma è risultato inversamente correlato al trattamento con micofenolato (50 vs 23%; p=0.02). Un SDI>0 è stato riscontrato nel 49% a T15 e nel 71% a T20. Una LLDAS a T15 è risultata essere associata a minor tasso di riacutizzazione nei

Tabella I - Caratteristiche demografiche, di laboratorio e cliniche dei pazienti con LES.

Caratteristiche	(n=168)
Caratteristiche demografiche	
Femmine, n (%)	150 (89.3)
Età alla diagnosi in anni, media (IQR)	24 (18-32)
Caratteristiche cliniche e sierologiche durante 15 anni di follow up, n (%)	
Muscoloscheletrico	140 (83)
Mucocutaneo	135 (80)
Costituzionale	114 (68)
Ematologico	103 (61)
Nefrite	81 (48)
Cardiopulmonare	49 (29)
NPSLE	31 (18)
anti-dsDNA positivi	136 (81)
Ipocomplementemia	136 (81)
sPL positivi	73 (44)
Remissione clinica/Remissione completa a T15	13 (8) / 23 (14)
Remissione clinica/Remissione completa a T20	17 (10) / 25 (15)

Tabella II - Terapia durante i 20 anni di follow-up.

Terapia	%
Prednisone	83
Idrossiclorochina	91
Micofenolato mofetile	33
Azatioprina	50
Methotrexate	23
Ciclofosfamide	36

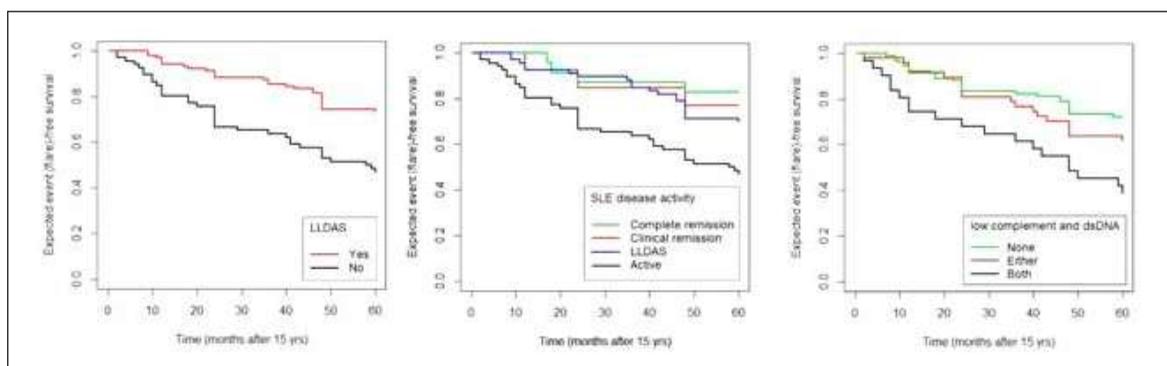


Figura 1 - Rischio di flare in accordo con l'attività di malattia.

5 anni successivi (HR=0.395, 95%, CI=0.239-0.653; Figura, pannello di sinistra; $p<0.001$). Il rischio di flare in LLDAS era sostanzialmente sovrapponibile a quello dei pazienti in CCR e CR (Figura, pannello centrale). Nel periodo T15-T20, il 37% ha avuto una riacutizzazione. Un rischio maggiore di flare è stato dimostrato in caso di ipocomplementemia e positività per anti-dsDNA a T15 rispetto ai pazienti sierologicamente inattivi (HR=2.86, 95%, CI=1.572-5.19; Figura, pannello a destra). La probabilità di un incremento di SDI nel periodo T15-T20 è risultato significativamente più elevato nei pazienti che hanno mostrato almeno una riacutizzazione tra T15 e T20

rispetto ai pazienti con malattia stabile (37% vs 9%; $p<0.001$).
Conclusioni. Sebbene il raggiungimento di LLDAS sia comune nei pazienti affetti da LES con lunga durata di malattia, più di 1/3 dei pazienti con durata di malattia di minimo 15 anni ha presentato almeno una riacutizzazione nei 5 anni successivi. Il rischio di flare aumenta con il mancato raggiungimento di LLDAS a T15 e con sierologia positiva. Le riacutizzazioni tardive si associano ad accumulo del danno.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Danno d'organo, Malattia di lunga durata.*

CARDIOVASCULAR RISK ESTIMATION IN A MULTICENTER SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS PATIENTS COHORT FROM THE "CARDIOVASCULAR OBESITY AND RHEUMATIC DISEASE (CORDIS)" STUDY GROUP OF THE ITALIAN SOCIETY OF RHEUMATOLOGY

P150

F. Cacciapaglia¹, A. Manfredi², G. Erre³, E. Bartoloni Bocci⁴, G. Sakellariou⁵, O. Viapiana⁶, S. Colella¹, A. Abbruzzese¹, M. Fornaro¹, G. Cafaro⁴, M.A. Fenu⁷, B.L. Palermo⁵, M. Dessì⁷, A. Palermo², A. Giollo⁶, E. Gremese⁸, F.R. Spinelli⁹, F. Atzeni¹⁰, M. Piga⁷

¹Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organs Transplantation - University and A.O.U. Policlinico of Bari;

²Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena;

³U.O.C. Reumatologia, Specialità Mediche - Azienda Ospedaliero-Universitaria di Sassari; ⁴Rheumatology Unit, Department

of Medicine, University of Perugia; ⁵Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia;

⁶Rheumatology Unit, University of Verona; ⁷Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences - University and A.O.U. Policlinico of Cagliari; ⁸Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Rome; ⁹Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine and Medical Speciality, Sapienza University of Rome;

¹⁰Rheumatology Unit, University of Messina

Background. Systemic lupus erythematosus (SLE) patients are at high risk for CV events, and EULAR recommends assessing the 10-year CV-risk using the Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) (1). The QRISK3, another score to assess CV-risk in UK population, considers different factors among which also SLE. The Progetto Cuore score (PCS) is validated to estimate CV risk in Italian people and largely replicates the SCORE project (2).

Aim. This cross-sectional study aimed to estimate CV-risk using SCORE, QRISK3 and, for the first time, PCS in a multicentric cohort of Italian SLE patients.

Methods. During 2019 we evaluated 173 SLE patients (87.7% female; age 40±16 years; disease duration 138±105 months), fulfilling the 1997 ACR classification criteria. Clinical and laboratory data were registered, and individual CV-risk was calculated using suitable algorithms for the SCORE, QRISK3 and PCS. Statistical analysis was performed using Graphpad Instat 8.0 (San Diego, CA-USA).

Results. In 13 (7%) SLE patients a previous CV event was recorded. Hypertension was present in 60 (37.5%) and diabetes in 27 (16.9%) patients. Mean±SD total cholesterol was 184±39 mg/dl, HDLc 58±18 mg/dl, LDLc 124±37 mg/dl, triglycerides 105±63 mg/dl; dyslipidaemia was reported in 58 (36.2%) patients and 29 (18.1%) were on statin. Mean BMI was 24.9±5.3 kg/sm, 60 (37.5%) and 23 (14.3%) patients were overweight and obese, while 25 (15.6%) patients were smok-

ers. Eighty-seven (54.3%) SLE patients had a SLEDAI<4, 91% of patients were taken HCQ and 65% were on prednisone (mean dose 5.4±5.9 mg/day), but only 7.5% took >7.5 mg/day. The mean±SD CV-risk of SLE patients according to SCORE, QRISK3 and PCS was 1.1±2.1%, 10.5±12.3% and 3.7±5.4%, respectively. Stratifying patients at low, moderate or high CV risk according to the PCS and SCORE a double proportion of patients was at moderate (8% vs 3.9%) or high (1.9% vs 0.9%) CV risk (p=0.03). Finally, CV-risk according to QRISK3 was higher than 20% (high risk) in 32/160 (20%) patients.

Conclusion. This multicentre study demonstrated that the mean estimated CV-risk in SLE patients is globally low using the SCORE, QRISK3 and PCS. The PCS seems to better intercept those patients at moderate/high risk, at least in Italian SLE patients, while QRISK3 predicts the highest CV risk. The lack of disease-specific CV-risk factors (such as autoantibodies profile or organ involvement) probably account for the underestimation of CV risk using the SCORE and PCS.

References

1. ARD. 2019; 78: 736-745.
2. ARD. 2019; 0: 1-2. doi: 10.1136/annrhumdis-2019-215715.

Keywords: Cardiovascular risk, Algorithms for estimation, Progetto cuore.

ALTERAZIONI DELLA MICROVASCOLARIZZAZIONE RETINICA IN PAZIENTI AFFETTI DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO E CORRELAZIONE CON I FATTORI DI RISCHIO CARDIOVASCOLARE

P152

S. Ferrigno, P. Conigliaro, C. Giannini, G.L. Fonti, C. Nesi, M. Cesareo, R. Perricone

Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. Lo scopo dello studio è valutare le alterazioni nel circolo vascolare retinico, sia superficiale che profondo, in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES) ed evidenziare una loro correlazione con i parametri demografici, clinici e laboratoristici dei pazienti.

Materiali e Metodi. Studio pilota su 24 pazienti con diagnosi di LES e 14 controlli sani, con sesso ed età confrontabili tra loro (Tabella I).

Entrambi i gruppi sono stati sottoposti a visita oculistica completa, comprendente l'esame del fondo oculare e l'esecuzione di angiografia con tomografia a coerenza ottica (OCTA).

I dati oftalmologici sono stati correlati con dati demografici, clinici e laboratoristici dei pazienti LES quali età, pressione arteriosa, assetto metabolico, durata e attività di malattia. L'as-

setto vascolare retinico è stato inoltre correlato con la dose attuale e la dose cumulativa di prednisone assunta dai pazienti nel corso della loro storia clinica.

Risultati. L'analisi dei dati OCTA ha evidenziato nei pazienti con LES una riduzione significativa della densità vascolare a livello del plesso retinico superficiale rispetto ai controlli sani, sia per quanto riguarda l'intera scansione OCTA ($p < 0,0001$), sia a livello parafoveale ($p = 0,0009$) e foveale ($p < 0,0001$) (Figura 1A-C). Prendendo in esame il plesso retinico profondo, i pazienti con LES presentano una riduzione significativa della densità vascolare a carico dell'whole image ($< 0,0001$) e della zona parafoveale ($p < 0,0001$) rispetto ai sani (Figura 1D-E). Correlando i risultati dell'OCTA con i parametri demografici, clinici e laboratoristici dei pazienti è emersa una correlazione

Tabella I - Caratteristiche demografiche e cliniche di pazienti e controlli. Dati esposti come media e deviazione standard oppure numero assoluto e percentuale. LES: Lupus Eritomatoso Sistemico; BMI: body mass index; BCVA: best-corrected visual acuity; PCR proteina C reattiva; SLEDAI: SLE disease activity index; SLICC: Systemic Lupus International Collaborating Clinics; HCQ: idrossiclorichina; PDN: prednisone.

	LES N=24	Controlli N=14	P value
Età (anni)	44,4±13,8	38,4± 11,3	ns
Donne (n/%)	21/87,5	10/71,4	ns
Durata di malattia (mesi)	177,6±126,6	/	/
BMI	26,7±6,7	22,1±1,9	ns
Pressione sistolica (mmHg)	125,1±14,5	115±8	ns
Pressione diastolica (mmHg)	78±8,9	73±12	ns
Fumo	7/29,1	4/28,5	ns
Eventi cardiovascolari (n/%)	3/12,5	/	/
BCVA (logMAR)	0,01±0,05	/	/
Colesterolo totale (mg/dl)	194,6±51,1	/	/
LDL (mg/dl)	114±35	/	/
HDL (mg/dl)	55,8±17	/	/
Trigliceridi (mg/dl)	118±103,6	/	/
PCR (mg/dl)	0,29±0,34	/	/
C3 (mg/L)	98,8±28,8	/	/
C4 (mg/L)	22,1±10	/	/
adsDNA (n/%)	16/66,6	/	/
SLEDAI	6,8±5	/	/
SLICC	7,4±4,8	/	/
Terapia anti-ipertensiva(n/%)	20/83,3	/	/
Statine (n/%)	3/12,5	/	/
HCQ (n/%)	21/87,5	/	/
PDN >5mg/die (n/%)	11/46	/	/
Dose cumulativa di PDN (g)	14±11,6	/	/

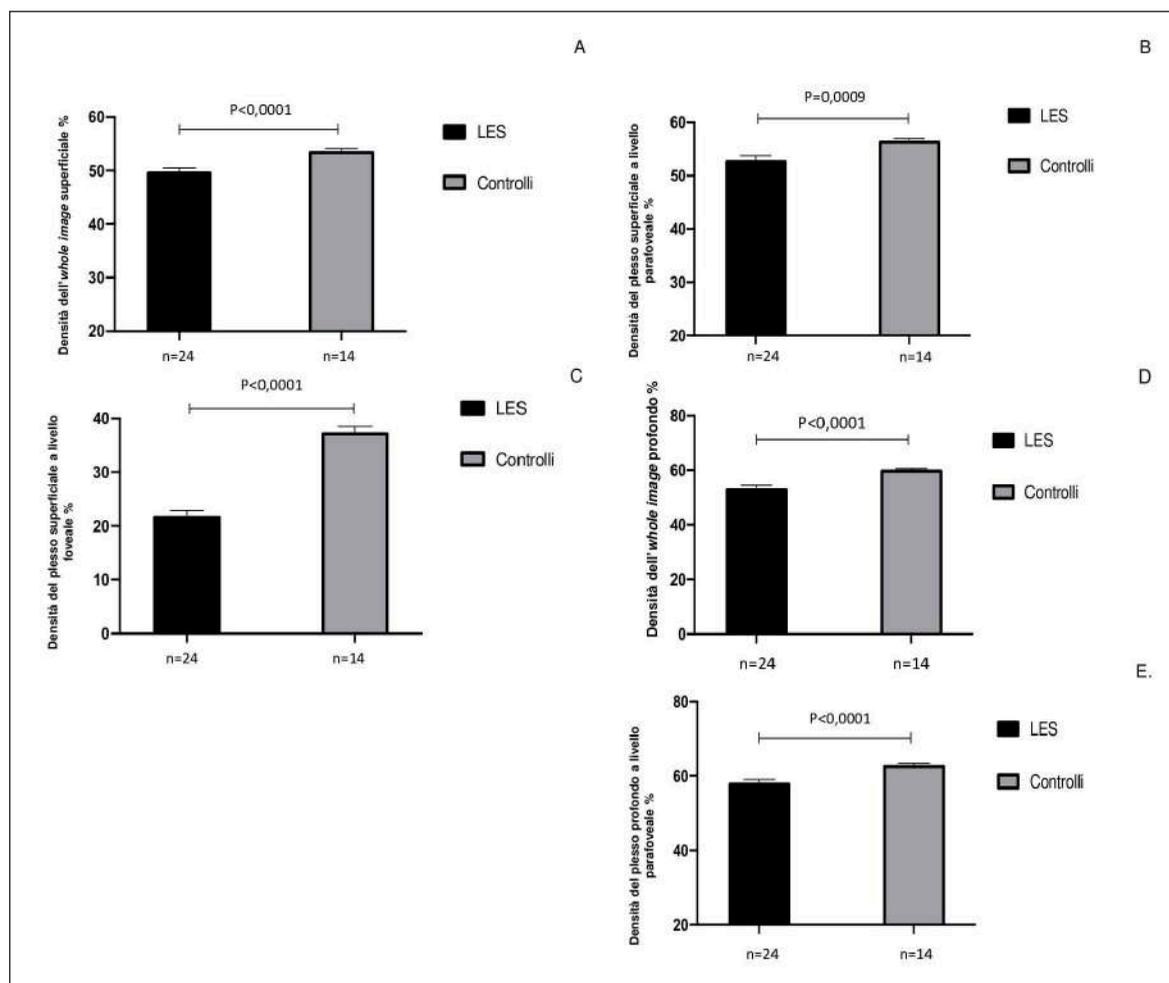


Figura 1 - Analisi dei OCTA dei pazienti LES e dei controlli sani (A, B, C, D, E).

negativa significativa tra densità vascolare retinica e i seguenti dati: età dei pazienti ($p=0,0005$, $R=-0,5$), durata di malattia ($p=0,004$, $R=-0,4$), SLEDAI ($p<0,0001$, $R=-0,6$), pressione arteriosa sistolica ($p=0,02$, $R=-0,4$) e diastolica ($p=0,0014$, $R=-0,5$), BMI ($p=0,03$, $R=-0,4$), colesterolo totale ($p=0,0002$, $R=-0,6$), LDL ($p=0,001$, $R=-0,5$) e proteina C reattiva ($p=0,04$, $R=-0,3$). La densità vascolare del plesso retinico superficiale si correla inoltre negativamente con la dose cumulativa di prednisione ($p=0,03$, $R=-0,4$) assunta dai pazienti.

Conclusioni. I pazienti affetti da LES presentano un'alterazione significativa della perfusione del circolo retinico rispetto a soggetti sani. Quest'ultima si correla non solo a fattori di rischio cardiovascolare tradizionali, ma anche a fattori di rischio strettamente legati alla malattia di base quali durata di malattia, parametri di attività e assunzione di terapia steroidea.

Keywords: LES, OCTA, Cardiovascolare.

ALLATTAMENTO NELLE PAZIENTI AFFETTA DA LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P153

V. Orefice¹, F. Ceccarelli¹, C. Pirone¹, P. Galoppi², F.R. Spinelli¹, C. Alessandri¹, R. Brunelli², G. Perrone², F. Conti¹

¹Lupus Clinic, Reumatologia, Sapienza Università di Roma; ²Dipartimento di Scienze Ginecologiche Ostetriche e Scienze Urologiche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. L'allattamento rappresenta un momento essenziale non solo per il benessere e il nutrimento del neonato ma anche per la salute materna, svolgendo un effetto protettivo nei confronti delle neoplasie mammarie e ovariche. Nonostante l'elevata prevalenza del lupus eritematoso sistemico (LES) in donne in età fertile, ad oggi pochi studi si sono focalizzati su quest'aspetto. Obiettivo del presente studio è stato quello di valutare la prevalenza e durata dell'allattamento nelle pazienti affette da LES e di identificarne i fattori associati.

Materiali e Metodi. Nel presente studio sono stati arruolate in modo consecutivo donne in gravidanza affette da LES, in accordo con i criteri ACR del 1997. Per tutte le pazienti sono stati registrati dati demografici, manifestazioni clinico-sierologiche, terapie farmacologiche e dati ginecologici e ostetrici. L'attività di malattia è stata misurata prima, durante e dopo la gravidanza. L'allattamento è stato valutato attraverso la somministrazione di un questionario dedicato.

Risultati. Abbiamo valutato un totale di 57 gravidanze in 43 donne affette da LES [(età mediana alla diagnosi 25 anni (IQR 10.5), durata mediana di malattia 72.0 mesi (IQR 120); età mediana alla prima gravidanza 33.0 anni (IQR 6)]. La prevalenza dell'allattamento nella nostra coorte era pari al 71.9% e la durata mediana pari a 3 mesi (IQR 7).

Il mancato allattamento si associava a una maggiore frequenza di parto cesareo (75.0% vs 36.5%, $p=0.0001$), ritardo di

crescita intrauterino (12.5% versus 2.4%, $p=0.004$) e riacutizzazione di malattia durante il puerperio (81.2% versus 53.6%, $p=0.0001$). Le pazienti con una durata di allattamento inferiore a 3 mesi presentavano una maggior frequenza di abitudine tabagica (19.0% vs 5.0%, $p=0.004$), parto cesareo (42.8% vs 25.0%, $p=0.01$), riacutizzazione del coinvolgimento articolare durante il puerperio (42.8% vs 15.0%, $p=0.0001$) e un BMI mediano più elevato [23.6 (IQR 4.2) vs 20.7 (IQR 7.0), $p=0.02$]. Infine, la durata dell'allattamento era positivamente associata a una maggiore durata di malattia ($p=0.01$) e alla terapia con idrossiclorochina durante il puerperio ($p=0.005$) (Figura 1).

Conclusioni. Il presente studio fornisce utili informazioni relative all'allattamento nelle pazienti affette da LES. Nella nostra coorte la prevalenza dell'allattamento non risulta inferiore rispetto alla popolazione generale, pur osservandosi una minore percentuale di pazienti che allattano per un periodo inferiore ai 3 mesi. Di rilievo, l'associazione fra una minor durata dell'allattamento e l'impegno articolare. Infine, si conferma il ruolo dell'idrossiclorochina, non solo durante la gravidanza, ma anche nel puerperio.

Keywords: Lupus eritematoso sistemico, Gravidanza, Allattamento.

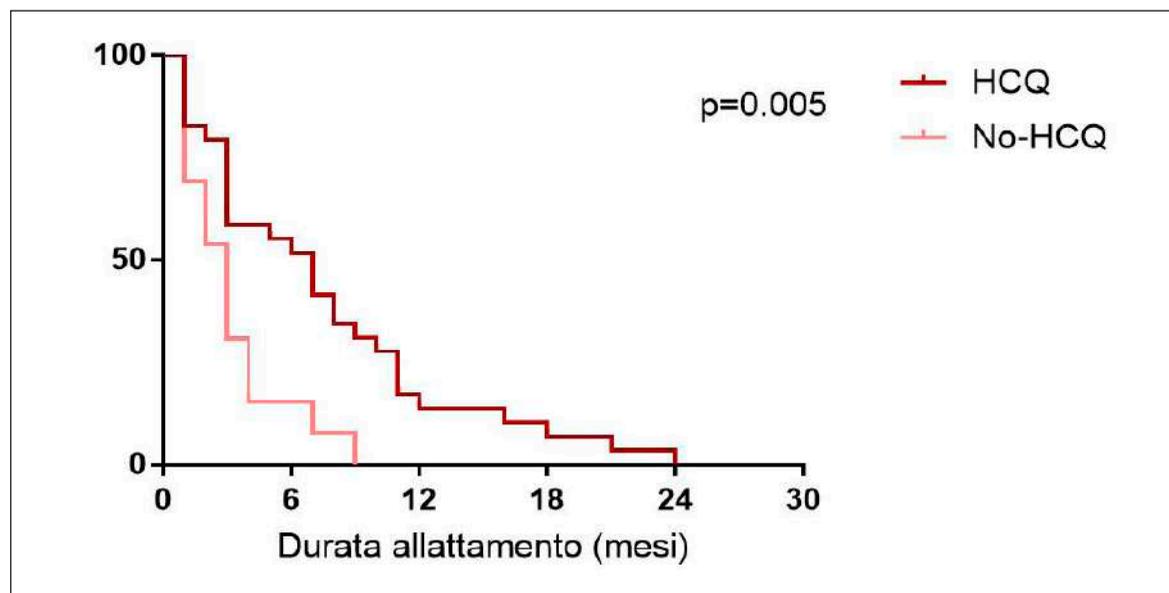


Figura 1 - Curve di Kaplan-Meier della durata dell'allattamento in accordo con la terapia con Idrossiclorochina.

CARATTERISTICHE CLINICHE E IMMUNOLOGICHE DEI PAZIENTI CHE INIZIANO UN NUOVO TRATTAMENTO CON FARMACI IMMUNOSOPPRESSORI BIOLOGICI O NON BIOLOGICI PER IL LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO (LES) ANALISI DEI DATI AL BASEALE DEL REGISTRO LIRE DELLA SOCIETÀ ITALIANA DI REUMATOLOGIA (SIR) P154

G.D. Sebastiani¹, F.R. Spinelli², E. Bartoloni Bocchi³, A. Bortoluzzi⁴, E.P. Bozzolo⁵, C. Canofari⁶, V. Canti⁵, P. Conigliaro⁶, M.C. Ditto⁷, G. Emmi⁸, F. Franceschini⁹, M. Frassi⁹, L. Iaccarino¹⁰, A. Iuliano¹, A.A. Manfredi⁵, V.A. Pacucci², S. Parisi⁷, G. Pazzola¹¹, R. Perricone⁶, I. Prevete¹, G.A. Ramirez⁵, S. Scarpatò¹², C. Scirocco¹, E. Silvagni⁴, M. Zen¹⁰, A. Zanetti^{13,14}, G. Carrara¹³, C.A. Scirè^{13,15}, F. Conti², A. Doria¹⁰

¹Lupus Clinic, U.O.C. Reumatologia, A.O. San Camillo-Forlanini, Roma; ²Lupus Clinic, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, Sapienza Università di Roma; ³U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Perugia; ⁴Dipartimento di Scienze Mediche, Sezione di Reumatologia, Università di Ferrara e A.O.U. S. Anna, Cona, Ferrara; ⁵Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Patologie Rare, IRCCS Osp. S. Raffaele, Milano; ⁶Reumatologia, Allergologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Medicina dei Sistemi, Università di Roma, Tor Vergata, Roma; ⁷Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Generale e Specialistica, Città della Salute e della Scienza, Torino; ⁸Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze, Firenze; ⁹U.O. di Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, ASST Spedali Civili, Università di Brescia; ¹⁰Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Padova; ¹¹Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia; ¹²Unità di Reumatologia, Ospedale M. Scarlato, Scafati, Salerno; ¹³Unità di Ricerca Epidemiologica, Società Italiana di Reumatologia, Milano; ¹⁴Dipartimento di Statistica e Met. Quantitativi, Divisione di Biostatistica, Epidem. e Sanità Pubblica, Università di Milano-Bicocca, Milano; ¹⁵Unità di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Università di Ferrara

Razionale e Scopo. L'avvento di terapie innovative per il LES rende opportuna l'implementazione di registri farmaco-epidemiologici con l'obiettivo di valutare il profilo di rischio ed efficacia dei farmaci nella pratica clinica. A tale scopo la SIR ha promosso un registro multicentrico italiano sull'impiego dei farmaci immunosoppressori (IS) biologici e non-biologici nel LES. L'obiettivo primario del registro è valutare nel lungo termine l'efficacia e la tollerabilità degli immunosoppressori (IS) biologici nella pratica clinica, a confronto con IS convenzionali.

L'obiettivo del presente lavoro è confrontare le caratteristiche cliniche e sierologiche basali dei pazienti che hanno iniziato il trattamento con IS biologici (Biologic Cohort, BC) e convenzionali (Non Biologic Cohort, NBC).

Pazienti e Metodi. Sono stati inclusi nel registro pazienti consecutivi affetti da LES (diagnosi clinica) di età 16 anni che iniziavano un nuovo IS biologico o convenzionale al momento dell'arruolamento.

Risultati. Dal settembre 2015 al luglio 2019 sono stati arruolati 308 pazienti (179 NBC e 129 BC).

Tabella I - Caratteristiche demografiche dei pazienti inclusi nel registro LIRE.

		Totale (N = 308)	NBC (N = 179)	BC (N = 129)	P
Genere - N (%)	F	263 (86.23%)	154 (87.5%)	109 (84.5%)	0.559
Età, anni	Media (DS)	43.02 (13.67)	43.95 (14.16)	41.76 (12.92)	0.152
	Mediana (IQR)	43 (32 - 52.25)	44 (32.5 - 55)	42 (31 - 50)	
Età all'esordio, anni	Media (DS)	32.95 (13.59)	34.51 (14.04)	30.84 (12.7)	0.023
	Mediana (IQR)	30 (23 - 41)	33 (23 - 44)	28 (22 - 38)	
Età alla diagnosi, anni	Media (DS)	34.82 (13.82)	36.3 (14.32)	32.82 (12.88)	0.045
	Mediana (IQR)	33 (24 - 42.75)	35 (25 - 45.75)	30 (23.75 - 41)	
Etnia - N (%)	Caucasica	282 (92.46%)	164 (93.18%)	118 (91.47%)	0.787
	Nera/Afro-Americana	3 (0.98%)	1 (0.57%)	2 (1.55%)	
	Asiatica	8 (2.62%)	5 (2.84%)	3 (2.33%)	
	Altro	12 (3.93%)	6 (3.41%)	6 (4.65%)	
Durata della malattia (dalla diagnosi), anni	Media (DS)	8.73 (8.79)	7.97 (9.14)	9.76 (8.22)	0.004
	Mediana (IQR)	6.25 (0.88 - 14.4)	4.9 (0.3 - 13.8)	8 (2.9 - 14.7)	

NBC: coorte non-biologica; BC: coorte biologica.

Collaboratori

Coladonato L¹, Gerosa M², Pettiti G³, Signorini V⁴, Zanframundo G⁵.

¹ Dipartimento dell'Emergenza e dei Trapianti di Organi – Sezione di Reumatologia, Università di Bari, Bari.

² Dipartimento di Scienze Cliniche e Sanità Pubblica, Unità di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini, Milano.

³ S.S.D. Reumatologia, ASO Santa Croce e Carle, Cuneo.

⁴ Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa, Pisa.

⁵ Divisione di Reumatologia, Ospedale IRCCS Fondazione Policlinico S. Matteo di Pavia, Pavia

Tabella II - Manifestazioni cliniche e sierologico-immunologiche al basale nel campione totale dei pazienti con LES e nelle due coorti (NBC e BC).

	Totale (N = 308)	NBC (N = 179)	BC (N = 129)	P
MANIFESTAZIONI CLINICHE				
Convulsioni recenti - N(%)	7 (2.32%)	5 (2.89%)	2 (1.55%)	0.703
Psicosi - N(%)	6 (1.99%)	2 (1.16%)	4 (3.1%)	0.407
Sindrome organica cerebrale - N(%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1
Disturbi visivi - N(%)	11 (3.64%)	9 (5.2%)	2 (1.55%)	0.124
Neuropatia dei nervi cranici - N(%)	4 (1.32%)	1 (0.58%)	3 (2.33%)	0.316
Cefalea lupica - N(%)	21 (6.95%)	11 (6.36%)	10 (7.75%)	0.809
Ictus - N(%)	6 (1.99%)	3 (1.73%)	3 (2.33%)	0.703
Vasculite - N(%)	24 (7.95%)	13 (7.51%)	11 (8.53%)	0.915
Cilindri urinari - N(%)	18 (5.96%)	13 (7.51%)	5 (3.88%)	0.282
Ematuria - N(%)	40 (13.25%)	24 (13.87%)	16 (12.4%)	0.841
Piuria - N(%)	38 (12.58%)	27 (15.61%)	11 (8.53%)	0.097
Proteinuria - N(%)	66 (21.85%)	46 (26.59%)	20 (15.5%)	0.03
Artrite - N(%)	140 (46.36%)	70 (40.46%)	70 (54.26%)	0.024
Miosite - N(%)	5 (1.66%)	2 (1.16%)	3 (2.33%)	0.654
Pleurite - N(%)	17 (5.63%)	10 (5.78%)	7 (5.43%)	1
Pericardite - N(%)	15 (4.97%)	9 (5.2%)	6 (4.65%)	1
Rash - N(%)	88 (29.14%)	49 (28.32%)	39 (30.23%)	0.816
Alopecia - N(%)	24 (7.95%)	12 (6.94%)	12 (9.3%)	0.591
Ulcere mucose - N(%)	24 (7.95%)	14 (8.09%)	10 (7.75%)	1
Febbre - N(%)	44 (14.57%)	19 (10.98%)	25 (19.38%)	0.06
Piastripenopia - N(%)	20 (6.62%)	13 (7.51%)	7 (5.43%)	0.626
Leucopenia - N(%)	38 (12.58%)	26 (15.03%)	12 (9.3%)	0.191
Anemia emolitica - N(%)	27 (8.94%)	13 (7.51%)	14 (10.85%)	0.423
score SLEDAI-2K				
media (DS)	10.35 (7.78)	10.09 (8.21)	10.7 (7.18)	
mediana (IQR)	8 (5 - 14)	8 (4 - 14)	9 (6 - 12)	0.127
SLICC DI				
media (DS)	1.24 (1.54)	1.24 (1.51)	1.24 (1.58)	
mediana (IQR)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	1 (0 - 2)	0.937
EuroQol				
media (DS)	0.63 (0.31)	0.67 (0.28)	0.59 (0.33)	
mediana (IQR)	0.69 (0.52 - 0.8)	0.72 (0.59 - 0.81)	0.67 (0.52 - 0.8)	0.031
PhysicianDisease Activity index				
media (DS)	1.57 (0.75)	1.49 (0.78)	1.69 (0.69)	
mediana (IQR)	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	2 (1 - 2)	0.029
MANIFESTAZIONI IMMUNOLOGICHE				
Anti-dsDNA - N(%)	193 (63.28%)	94 (53.41%)	99 (76.74%)	<0.001
aCL-IgG - N(%)	60 (19.67%)	37 (21.02%)	23 (17.83%)	0.714
aCL-IgM - N(%)	43 (14.1%)	25 (14.2%)	18 (13.95%)	0.866
Anti-beta2GPI IgG - N(%)	55 (18.03%)	30 (17.05%)	25 (19.38%)	0.406
Anti-beta2GPI IgM - N(%)	40 (13.11%)	17 (9.66%)	23 (17.83%)	0.078
LA - N(%)	67 (21.97%)	37 (21.02%)	30 (23.26%)	0.603
Anti-U1RNP - N(%)	64 (21.05%)	27 (15.34%)	37 (28.91%)	0.002
Anti-Sm - N(%)	70 (23.03%)	29 (16.48%)	41 (32.03%)	0.012
Anti-SSA/Ro - N(%)	102 (33.55%)	50 (28.41%)	52 (40.62%)	0.078
Anti-SSB/La - N(%)	40 (13.16%)	19 (10.8%)	21 (16.41%)	0.351
riduzione C3 - N(%)	160 (53.33%)	80 (46.51%)	80 (62.5%)	0.009
riduzione C4 - N(%)	130 (43.19%)	66 (38.37%)	64 (49.61%)	0.067

NBC: coorte non-biologica; BC: coortebiologica.

La Tabella I riassume i dati demografici.

L'87.1% dei pazienti soddisfaceva almeno 4/11 criteri classificativi ACR.

La Tabella II riporta le caratteristiche cliniche e immunologiche dei pazienti. Rispetto alla NBC, i pazienti della BC presentavano più frequentemente artrite (p 0.02), anti-dsDNA+ (p<0.001) e basso C3 (p 0.009), meno frequentemente nefropatia (p 0.006). L'attività di malattia era lievemente maggiore nei pazienti BC (p nsSLEDAI-2K, p 0.03 PGA). Il danno cronico (SLICC DI) era simile; la qualità di vita (EQ5D) era peggiore nella BC (p 0.03 vs NBC). IS più frequentemente prescritti: micofenolato (27.9%), metotrexato (23.8%), azatioprina (22.6%) per NBC; belimumab (84.8%) e rituximab (16.2%) per BC. 85.4% NBC e 92.2% BC erano trattati con glucocorticoidi (GC, dose media giornaliera 13.8 mg NBC e 11.4 mg BC), 34% NBC e 64.5% BC con dose cumulativa di GC maggiore di 10 g.

Belimumab era prescritto prevalentemente per l'impegno muscoloscheletrico (57%) e mucocutaneo (44%), rituximab per l'impegno renale (55%) e muscoloscheletrico (39%). L'atti-

vità di malattia era maggiore nei pazienti che iniziavano rituximab e micofenolato, seguiti da belimumab e ciclosporina.

Conclusioni. Questo studio descrive le caratteristiche basali dei pazienti con LES inclusi nel registro LIRE. Nonostante l'età media all'esordio e alla diagnosi fosse inferiore, i pazienti della BC avevano una durata di malattia maggiore e più frequentemente avevano assunto un dosaggio cumulativo di GC>10 g. Ciò potrebbe riflettere la propensione a iniziare un biologico dopo il fallimento degli IS convenzionali. Circa il 90% dei pazienti della BC assumeva GC all'arruolamento, a testimonianza dell'elevata attività di malattia. L'impegno muscoloscheletrico costituiva l'indicazione al biologico in circa la metà dei pazienti. I risultati dello studio evidenziano le caratteristiche cliniche dei pazienti con LES candidati alla terapia con IS e offrono una rappresentazione delle abitudini prescrittive nella pratica clinica italiana.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, Immunosoppressori, Registro.*

C4 COME PREDITTORE DI FLARE E ADVERSE PREGNANCY OUTCOME NELLE GRAVIDANZE IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P155

F. Crisafulli¹, M. Filippini², M. Fredi³, M.C. Gerardi³, R. Gorla², M.G. Lazzaroni³, C. Nalli², D. Lini³, M. Taglietti², A. Lojaco⁴, S. Zatti⁴, C. Zanardini⁴, L. Andreoli³, F. Franceschini³, A. Tincani³

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia e Pavia;

²U.O. Reumatologia Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; ³U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia; ⁴U.O. Ostetricia e Ginecologia, ASST Spedali Civili e Università di Brescia

Scopo del lavoro. Le gravidanze LES presentano un aumentato rischio di adverse pregnancy outcome (APO). Nella pratica clinica, bassi livelli di C3 e C4 sono associati a malattia attiva e, durante la gravidanza, i prodotti di attivazione del complemento sono associati ad APO. L'obiettivo dello studio è stato analizzare le variazioni C3 e C4 nelle gravidanze LES, considerando le gravidanze con APO e con flare.

Materiali e Metodi. I dati delle gravidanze LES seguite prospetticamente da un team multidisciplinare della nostra pregnancy clinic dal 1987 al 2017 sono stati raccolti al preconcezionale (T0) e durante ogni trimestre (T1, T2, T3) e analizzati retrospettivamente. L'ipocomplementemia è stata definita in base all'intervallo di normalità calcolato in gravidanze di persone sane da Reggia et al. Gli APO sono stati definiti come: aborto precoce (<10^a settimana), morte endouterina (MEU, >10^a settimana), morte perinatale (<30^a giorno di vita), pre-eclampsia (PE), parto pretermine (<34^a settimana).

Risultati. Sono state analizzate 153 gravidanze in 106 pazienti con LES. In 25 gravidanze (16%) si sono verificati APO di cui 13 aborti precoci, 4 MEU, 3 parti pretermine, 7 PE (esitate in 2 MEU e 7 nati vivi). Sono stati registrati 13 flare (2 renali, 4 articolari, 6 cutanei e 1 neurologico) in 11 (7%) gravidanze. Il valore di C3 era più basso nelle gravidanze con flare rispetto a quelle senza flare durante il T2 e T3 mentre il valore di C4 era inferiore nel primo gruppo al T0 e al T3 (Figura 1 e 2). Non è stata osservata alcuna differenza tra le gravidanze con

e senza APO. Considerando le gravidanze senza flare e quelle senza APO, il C3 è aumentato progressivamente durante la gravidanza; nelle gravidanze con flare è rimasto stabile tra T2-T3 mentre nelle gravidanze con APO tra T0-T1 e tra T2-T3 (Tabella I).

Considerando le gravidanze senza flare e quelle senza APO, il C3 è aumentato progressivamente tra T0-T2 rimanendo stabile tra T2-T3. Nel gruppo flare, C4 è aumentato solo tra T0-T1, mentre nel gruppo APO è rimasto stabile durante la gravidanza.

Nelle gravidanze con APO, la variazione dei livelli di C4 tra T2-T3 era inferiore rispetto alle gravidanze senza APO (media: -2,98 [SD 0,05] vs 0,4 [SD 3,05]; p=0,03).

La frequenza di C4 ridotto era più alta nelle gravidanze con flare al T0 e ad ogni trimestre rispetto alle gravidanze senza flare (Tabella II).

Conclusioni. Nella nostra coorte, una riduzione del C4 al preconcezionale appare predittiva di sviluppo di flare durante la gravidanza mentre un minore incremento di C4 tra il 2° e 3° trimestre sembra predire un APO.

Bibliografia

1. Reggia R, Ziglioli T, Andreoli L, et al. Rheumatology. 2012; 51: 2186-2190.

Keywords: Gravidanza, Complemento, LES.

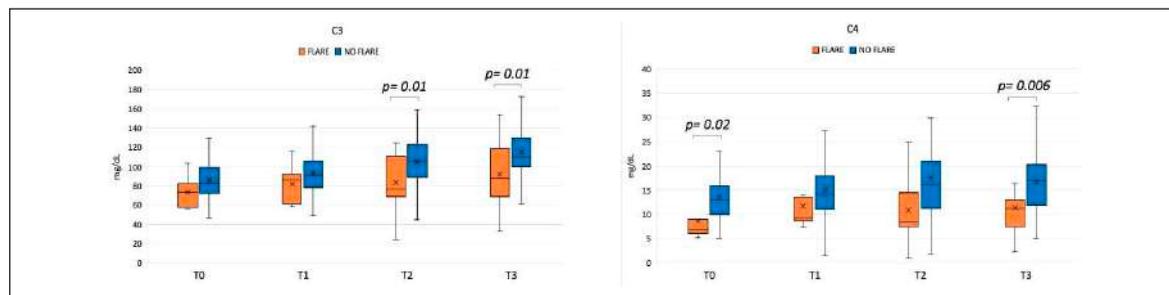


Figura 1 - Livelli medi C3 e C4 nelle gravidanze LES con e senza flare.

Tabella I - Livelli medi (±DS) di C3 e C4 al T0, T1, T2, T3.

C3 (mg/dL)	T0	T1	T2	T3	p T0-T1	p T1-T2	p T2-T3
Flare	73.2 ± 16.6	82.2 ± 18.8	83.8 ± 29.2	97.5 ± 37.3	0.04	0.02	0.055
No flare	86.2 ± 20.7	92.9 ± 21.1	105.3 ± 25.4	115.5 ± 25.8	<0.001	<0.001	<0.001
APO	88.7 ± 77.1	97 ± 23.6	98.5 ± 27.1	107.7 ± 36.2	0.4	0.03	0.9
No APO	84.7 ± 19.1	91.4 ± 20.7	104 ± 26	113,8 ± 27.2	<0.001	<0.001	<0.001
C4 (mg/dL)	T0	T1	T2	T3	p T0-T1	p T1-T2	p T2-T3
Flare	8.6 ± 4.8	11.8 ± 5.6	10.9 ± 6.33	11,4 ± 6.4	0.01	0.4	0.3
No flare	13.7 ± 5.6	15.1 ± 5.4	17.6 ± 12.4	16,9 ± 6.2	<0.001	0.009	0.4
APO	14.4 ± 8.2	17 ± 7.5	15.9 ± 7.8	14,7 ± 6	0.3	0.3	0.1
No APO	13.2 ± 4.9	14.6 ± 5	17.1 ± 12	16,5 ± 6.5	<0.001	0.01	0.5

Tabella II - Prevalenza di C3 ridotto e C4 ridotto al T0, T1, T2, T3 nelle gravidanze LES con e senza flare.

	Flare	No flare	p
Low C3			
T0	5/7 (71%)	53/121 (44%)	0.24
T1	5/9 (56%)	53/122 (43%)	0.51
T2	10/11 (91%)	80/121 (66%)	0.17
T3	9/11 (82%)	66/109 (61%)	0.21
Low C4			
T0	6/7 (86%)	26/122 (21%)	<0.001
T1	8/9 (89%)	64/122 (54%)	0.04
T2	10/11 (91%)	69/121 (57%)	0.049
T3	9/11 (82%)	33/109 (30%)	0.001

FENOTIPO CLINICO DEL COINVOLGIMENTO ARTICOLARE IN CORSO DI LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO

P156

F. Natalucci, F. Ceccarelli, E. Cipriano, G. Olivieri, M. Sciannamea, L. Dominici, F.R. Spinelli, C. Alessandri, F. Conti
Lupus Clinic, Reumatologia, Sapienza Università di Roma

Obiettivo dello Studio. Il coinvolgimento articolare è la manifestazione più comune del Lupus Eritematoso Sistemico (LES), coinvolgendo fino al 90% dei pazienti nel corso della malattia. Classicamente l'artrite in corso di LES è definita come poli-distrettuale, simmetrica ed aggiuntiva, con prevalente interessamento delle piccole articolazioni. Tuttavia, non esistono studi di coorte che descrivano specificatamente le caratteristiche dell'artrite in corso di LES, in termini di coinvolgimento delle differenti sedi articolari. Pertanto, nel presente studio abbiamo analizzato il fenotipo clinico articolare in corso di LES.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato 151 pazienti con LES (criteri ACR 1997) che riferivano interessamento articolare durante la storia di malattia. Per ogni paziente sono state registrate le caratteristiche demografiche, cliniche e laboratoristiche ed è stato eseguito esame obiettivo reumatologico con la valutazione delle sedi articolari coinvolte (conta articolazioni dolenti e tumefatte). Inoltre, tutti i pazienti sono stati sottoposti a prelievo di sangue venoso per determinare VES (mm/h), PCR (mg/dl), autoanticorpi [Fattore Reumatoide (FR), anticorpi anti-proteine citrullinate (ACPA) e carbamilate (aCarP), metodica ELISA]. Per ogni paziente sono stati calcolati gli indici di attività DAS28, CDAI e SDAI. In accordo con il numero delle articolazioni interessate da artrite clinicamente evidente, il coinvolgimento articolare è stato definito poliarticolare (>=5 articolazioni), oligoarticolare (2-4 articolazioni) o monoarticolare (1 articolazione).

Risultati. Abbiamo valutato 151 pazienti (11M/140F, età mediana 46, IQR 16); durata mediana di malattia 180 mesi, IQR 204). Di questi, 114 (72.3%) riferivano almeno un episodio di artrite durante la malattia. Al momento della valutazione, 60 pazienti (39.7%) presentavano artrite clinicamente evidente in almeno una sede articolare. In questo gruppo, si registrava un valore mediano della conta delle articolazioni tumefatte pari a 2 (IQR 4) e delle dolenti pari a 6 (IQR 7.75); inoltre, il DAS28 mediano era pari a 4.3 (IQR 1.64), il CDAI a 13.5 (IQR18), lo SDAI a 20 (IQR 13.9). Nella figura 1 è riportata la prevalenza del coinvolgimento articolare delle differenti sedi. Nello specifico, 19 (31.6%) pazienti presentavano una poliartrite, 23 (38.3%) una oligoartrite e 18 (30%) una monoartrite. Le articolazioni più frequentemente interessate erano i polsi, la II e III MCF bilateralmente, la II e III IFP bilateralmente e la ginocchia. La valutazione degli autoanticorpi identificava una frequenza pari al 27.7% per gli ACPA, 25.9% per gli aCarP e 41.7% per il FR. Non si evidenziavano associazioni significative fra i fenotipi clinici del coinvolgimento articolare e la positività per gli autoanticorpi studiati.

Conclusioni. Il presente studio conferma l'eterogeneità del coinvolgimento articolare nei pazienti affetti da LES: infatti, da un punto vista clinico, si evidenzia una frequenza sovrap-

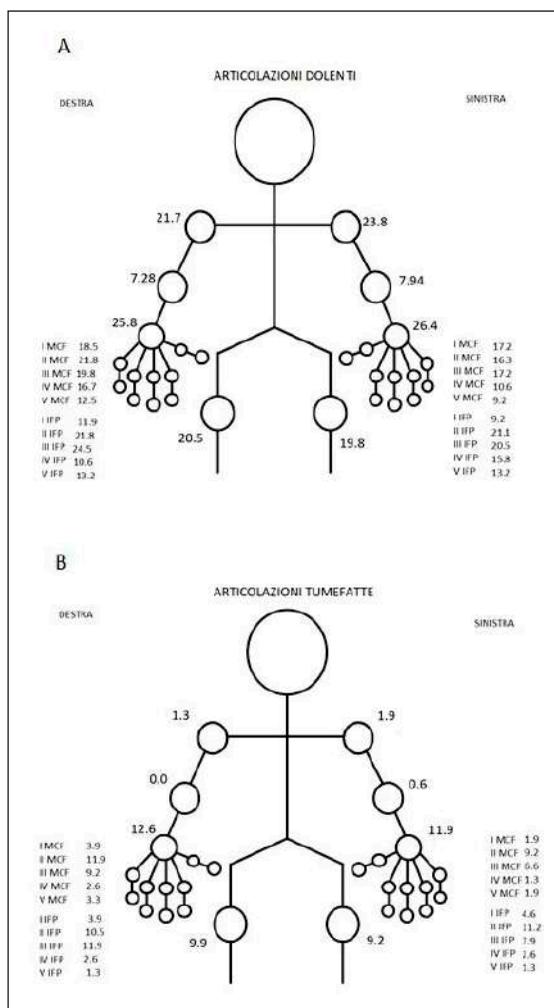


Figura 1 - Percentuali delle articolazioni dolenti (A) ed articolazioni tumefatte (B).

ponibile di pazienti con fenotipo poliarticolare, oligoarticolare e monoarticolare. Di rilievo, questo ultimo fenotipo si caratterizza per il prevalente coinvolgimento delle piccole articolazioni.

Keywords: Artrite, Autoanticorpi, Fenotipo.

SOGGETTI SANI PERSISTENTEMENTE POSITIVI PER ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI: IDENTIFICAZIONE DI UN FENOTIPO A RISCHIO DI EVENTI TROMBOTICI

P157

F. Ceccarelli¹, E. Cipriano¹, F. Natalucci¹, C. Pirone¹, C. Perricone², F.R. Spinelli¹, C. Alessandri¹, A. Chistolini³, F. Conti¹

¹Lupus Clinic, Reumatologia, Sapienza Università di Roma; ²Reumatologia, Università di Perugia;

³Ematologia, Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi è una patologia autoimmune caratterizzata da eventi trombotici e/o patologia ostetrica, in presenza di positività per anticorpi antifosfolipidi (aPL). La positività per aPL tuttavia non è esclusiva della sindrome e tali anticorpi possono essere identificati in altre condizioni patologiche (malattie autoimmuni, infezioni, neoplasie), oltre che in soggetti sani. Per quest'ultimo caso, non vi sono dati definiti sul rischio di eventi trombotici e sui fattori che concorrono al loro sviluppo, oltre che sull'efficacia di una terapia di profilassi. Pertanto, abbiamo condotto

uno studio longitudinale a lungo-termine, volto alla valutazione del rischio di eventi trombotici in soggetti sani persistentemente positivi per aPL.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente soggetti sani con persistente positività per aPL, definita come positività ad almeno una specificità [anti-Cardiolipina (aCL); anti β 2 Glicoproteina I (β 2GPI); Lupus Anticoagulante (LAC)], in almeno due determinazioni a distanza di 12 settimane. Sono stati valutati i principali fattori di rischio tradizionali, eseguito screening trombofilico genetico e valutazione

Tabella 1 - Prevalenza di alterazioni laboratoristiche, caratteristiche cliniche, fattori di rischio per patologia cardiovascolare, trombofilia genetica nella coorte valutata (N=84).

Parametri laboratoristici (%)	
ANA	47.4
Riduzione C3/C4	22.9
Piastrinopenia (<100.000/microL)	13.1%
Manifestazioni cliniche (%)	
Cefalea	18.9
Emicrania	21.6
Epilessia	3.6
Psicosi	1.2
Fenomeno di Raynaud	10.7
Livedo Reticolare	29.7
Fattori di rischio per patologia cardiovascolare (%)	
Fumo di sigaretta	27.8
Iperensione arteriosa	17.8
Dislipidemia	15.5
Obesità	14.3
Diabete	5.9
Trombofilia genetica (%)	
MTHFR C677T	59.5
MTHFR A1298C	21.4
Iperomocisteinemia	36.9
Fattore V	4.8
Fattore II	4.8
Resistenza Proteina C attivata	5.9
Proteina S libera	3.6
Proteina C coagulativa	3.6
Tempo di protrombina	5.9

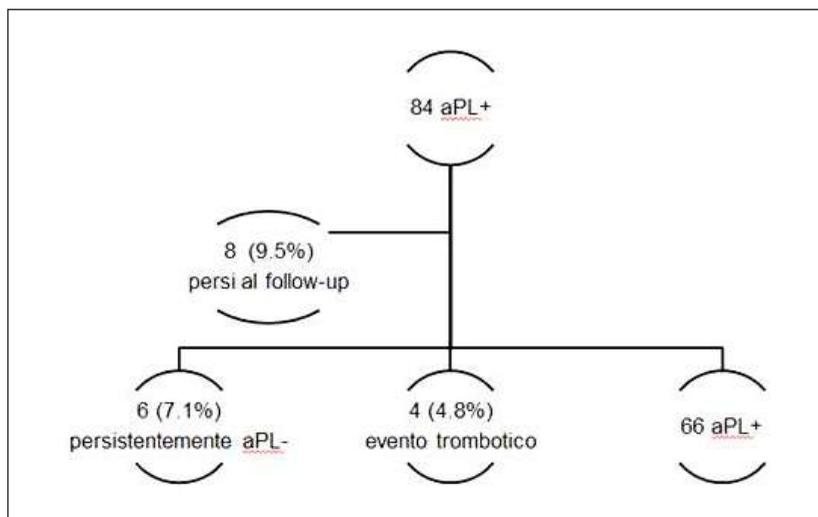


Figura 1 - Andamento della coorte durante il follow-up.

dello status immunologico, registrata l'eventuale presenza di altri sintomi.

Risultati. L'analisi longitudinale ha incluso 84 carriers [M/F 15/69, età mediana 46 anni, IQR 19)]. Gli aCL risultavano la specificità anticorpale più frequente (67 soggetti, 79.8%; medio/alto titolo 60.4%), seguiti dagli a β 2GPI (53 carriers, 63.1%, medio/alto titolo 73%); infine, 41 carriers risultavano positivi per LAC (48.8%). Il 27.4% della coorte presentava una tripla positività. La tabella I riporta la prevalenza relativa a parametri laboratoristici, caratteristiche cliniche, fattori di rischio per patologia cardiovascolare, trombofilia genetica. Si registrava un'associazione fra tripla positività e ridotti livelli di complemento ($P=0.004$) e fra positività per LAC e iperomocisteinemia ($P=0.03$). In 53 casi (63.1%) era stata introdotta terapia antiaggregante e in 8 (9.5%) con idrossiclorochina.

A partire dal primo riscontro di positività per aPL, abbiamo osservato un follow-up mediano di 72 mesi (IQR 87, media \pm DS 82.7 \pm 63.1 mesi). Nella Figura 1 è rappresentato l'andamento

della coorte durante il follow-up. In 4 casi si registrava lo sviluppo di evento trombotico dopo un periodo mediano di 72 mesi (IQR 51; rischio assoluto 0.04, tasso di incidenza 0.5). Di rilievo, tutti i pazienti presentavano positività per LAC e iperomocisteinemia, e in 3 casi (75%) si riscontrava positività per ANA. In tutti i casi, l'evento trombotico si registrava nonostante la terapia antiaggregante. In 6 carriers si osservava persistente negativizzazione, dopo un periodo mediano di 21 mesi (IQR 43.5): tutti i soggetti erano positivi per aCL IgM, a basso titolo in 5 casi.

Conclusioni. Il nostro studio longitudinale, volto alla valutazione di soggetti sani con persistente positività per aPL, ha evidenziato un basso rischio di eventi trombotici. Tuttavia, è possibile identificare un profilo di rischio, caratterizzato dalla positività per LAC e ANA e dalla presenza di iperomocisteinemia.

Keywords: Anticorpi antifosfolipidi, Eventi trombotici, Carrier.

RUOLO DEGLI INIBITORI DELL'EPARANASI SULL'ESPRESSIONE DI TISSUE FACTOR INDOTTA DA ANTICORPI ANTI-BETA2-GPI IN CELLULE ENDOTELIALI E PIASTRINE

P158

G. Riitano, A. Capozzi, A. Longo, V. Manganelli, S. Recalchi, D. Caissutti, T. Garofalo, R. Misasi, M. Sorice

Dipartimento di Medicina Sperimentale Sapienza, Roma

Scopo del lavoro. La sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS) è una malattia autoimmune sistemica caratterizzata da episodi di trombosi vascolare, aborti spontanei e presenza nel siero di “anticorpi antifosfolipidi” (aPL). La presenza degli aPL correla con una diatesi trombotica diffusa inducendo l'attivazione endoteliale e delle piastrine. In precedenti lavori abbiamo dimostrato che anticorpi anti- β 2-GPI possono indurre una via di trasduzione del segnale che porta all'espressione e alla liberazione di Tissue Factor (TF) in differenti tipi cellulari. Inoltre, recenti dati di letteratura hanno evidenziato che l'espressione del TF, e quindi la relativa cascata coagulativa, può essere regolata dall'enzima eparanasi (Hpse). A partire da questi dati, nel presente studio, ci proponiamo di descrivere l'effetto biologico di quattro nuovi composti sintetizzati in grado di inibire l'attività di Hpse in cellule endoteliali (HUVEC) e piastrine stimulate con aPL.

Materiali e Metodi. Nuovi composti con attività inibente Hpse sono stati progettati mediante sintesi classica o altre innovative tecniche farmaceutiche come la flow chemistry. Cellule HUVEC sono state trattate preliminarmente con i quattro nuovi composti: RDS3333, RDS3298, RDS3337, RDS3098 e analizzate mediante il saggio del Trypan Blue per testarne l'eventuale tossicità e, successivamente, cellule HUVEC e piastrine umane sono state trattate con l'inibitore RDS3337 e stimulate con anticorpi anti- β 2-GPI purificati per affinità (200 μ g/ml) o LPS (100 ng/ml). In seguito, i lisati cellulari sono stati analizzati mediante Western Blot con gli anticorpi anti-fosfo IRAK1, anti-fosfo-NF-kB-p65 e anti-TF.

Risultati. L'analisi di lisati cellulari da cellule endoteliali HUVEC e da piastrine ha mostrato che gli anticorpi anti- β 2-GPI, nonché LPS, inducono la fosforilazione di IRAK1 e l'attivazione di NF-kB-p65. Poiché l'eparanasi può svolgere un ruolo nella disfunzione endoteliale, abbiamo studiato se gli inibitori dell'enzima possano influire sull'attivazione di molecole coinvolte nel signaling proinfiammatorio. Esperimenti preliminari *in vitro* condotti mediante Trypan Blue hanno permesso di evidenziare che il composto RDS3337 risultava il meno tossico alla concentrazione di 320 nm. Analisi successive hanno dimostrato che era anche in grado di inibire significativamente la fosforilazione di IRAK e l'attivazione di NF-kB-p65 indotte da anticorpi anti- β 2-GPI ($p < 0.001$). Come conseguenza delle vie di segnalazione attivate dai medesimi anticorpi, abbiamo analizzato l'espressione di TF in cellule endoteliali e piastrine e abbiamo osservato che RDS3337 era in grado di inibire significativamente l'espressione indotta dagli anticorpi anti- β 2-GPI ($p < 0.001$).

Conclusioni. I risultati ottenuti dimostrano che inibitori dell'eparanasi inibiscono il signaling innescato dagli anticorpi anti- β 2-GPI e la conseguente espressione di TF in cellule endoteliali e piastrine, suggerendo un ruolo per Hpse nel determinare uno stato protrombotico correlato a danno endoteliale e attivazione piastrinica. Nuovi esperimenti *ex vivo* e clinical trials dovrebbero essere condotti per supportare i risultati *in vitro*.

Keywords: APS, Inibitori eparanasi, Tissue factor.

STUDIO MULTICENTRICO DI CARATTERIZZAZIONE DEI TRATTI DISTINTIVI DELL'INFIAMMAZIONE MIOCARDICA IN CORSO DI LUPUS**P159**

G.A. Ramirez¹, M. Gerosa², G. De Luca¹, L. Beretta³, S. Sala⁴, G. Peretto⁴, L. Moroni¹, F. Mastropaolo¹, A. Cariddi¹, S. Sartorelli¹, C. Campochiaro¹, E.P. Bozzolo¹, R. Caporali², L. Dagna¹

¹Università Vita-Salute San Raffaele e IRCCS Ospedale San Raffaele, UnIRAR, Milano; ²ASST Gaetano Pini -CTO, U.O. Reumatologia e Università di Milano Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Milano;

³Fondazione IRCCS Ca' Granda H Maggiore Policlinico, Centro di Riferimento per le Malattie Autoimmuni, Milano;

⁴IRCCS Ospedale San Raffaele, U.O. di Cardiologia, Milano

Scopo del lavoro. A dispetto di una prevalenza relativamente bassa, le miocarditi presentano una notevole rilevanza epidemiologica per l'elevato rischio di morbilità e mortalità. La miocardite può complicare il decorso del lupus eritematoso sistemico (LES) ma sono disponibili pochi dati di confronto con altre forme di miocardite. Lo scopo di questo studio è consistito nell'identificare eventuali tratti salienti della miocardite in corso di LES rispetto al LES senza miocardite e alle forme di miocardite non associate a LES.

Materiali e Metodi. In una coorte multicentrica di pazienti con LES, tutti i pazienti con storia di miocardite (MyoSE) sono stati studiati retrospettivamente e confrontati con un gruppo di 231 pazienti con LES (OnlySLE) e 87 pazienti con miocardite non associata a LES (OnlyMYO). Per i pazienti affetti da LES sono stati inoltre raccolti dati riguardanti l'attività di malattia (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index, SLEDAI-2K) e l'accumulo di danno (Systemic Lupus Erythematosus International Collaborating Clinics Damage Index, SDI). I soggetti appartenenti ai gruppi Only SLE sono stati stratificati alla durata di malattia e confrontati con soggetti con MyoSLE con durata di malattia paragonabile. I soggetti con MyoSLE sono stati inoltre classificati in due gruppi sulla base dell'insorgenza della miocardite entro (earlyMyoSLE) e o dopo (lateMyoSLE) un anno dall'esordio di LES. I dati sono espressi come mediana [range interquartile].

Risultati. Sono stati identificati 14 pazienti con miocardite. La percentuale di donne tra i pazienti con MyoSLE era paragonabile a quella del gruppo OnlySLE e superiore a quella del

gruppo OnlyMYO ($p < 0,001$). Rispetto al gruppo OnlySLE, il gruppo MyoSLE presentava una più alta frequenza di sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS; $p = 0,003$), lupus neuropsichiatrico (NPSLE; $p = 0,039$) e manifestazioni gastroenteriche ($p = 0,045$). I pazienti con lateMyoSLE (50%) non differivano significativamente dai pazienti con earlyMyoSLE ma presentavano frequenze più elevate di NPSLE ($p = 0,026$) e APS ($p = 0,001$) e livelli di proteina C-reattiva più alti ($p = 0,024$) rispetto a pazienti con OnlySLE di pari durata di malattia. EarlyMyoSLE, lateMyoSLE e OnlySLE non differivano significativamente in termini di SLEDAI-2K e SDI. Rispetto ai pazienti con OnlyMYO, i pazienti con MyoSLE presentavano livelli più alti di pro-brain natriuretic peptide (proBNP; $p = 0,004$), una minore frequenza d'interessamento della parete laterale del ventricolo sinistro ($p = 0,035$) e una minore frequenza di edema ($p = 0,036$) e necrosi ($p = 0,009$) alla biopsia endomiocardica. La presenza di anticorpi antifosfolipidi (aPL) era significativamente più frequente nel gruppo MyoSLE rispetto al gruppo OnlySLE ($p = 0,031$) e OnlyMyo ($p = 0,003$).

Conclusioni. I pazienti con MyoSLE sembrano presentare dei caratteri clinici distintivi rispetto a pazienti con solo LES o sola miocardite. La frequente positività per aPL in pazienti con MyoSLE suggerisce un possibile ruolo per tali anticorpi nella patogenesi della miocardite e può forse in parte spiegare l'elevata prevalenza di APS e NPSLE in pazienti con MyoSLE.

Keywords: Miocardite, Caratteristiche cliniche, Antifosfolipidi.

DISFUNZIONE MULTIDIREZIONALE DELLA RISPOSTA IMMUNE NEL LUPUS: DATI CLINICI E GENETICI**P160****G.A. Ramirez¹, A. Sorce¹, B.A. Mazzi², L. Moroni¹, E. Della Torre¹, G. Colombo¹, M.R. Yacoub¹, E.P. Bozzolo¹, L. Dagna¹, A.A. Manfredi¹**¹Università Vita-Salute San Raffaele e IRCCS Ospedale San Raffaele, UnIRAR, Milano; ²IRCCS Ospedale San Raffaele, Laboratorio di Immunogenetica, Milano

Scopo del lavoro. Il lupus eritematoso sistemico (LES) è una malattia infiammatoria caratterizzata da manifestazioni autoimmuni. Sono disponibili meno dati circa le caratteristiche clinico-epidemiologiche delle manifestazioni allergiche e delle infezioni. L'assetto genetico degli Human Leukocyte Antigen (HLA) di classe I e II svolge un ruolo fondamentale nel modulare il rischio di sviluppare LES, mentre sono meno note eventuali implicazioni sul fenotipo della risposta immune. Questo studio si è proposto di studiare le correlazioni tra manifestazioni allergiche, infettive e autoimmuni in corso di LES alla luce del profilo genetico HLA-DRB1.

Materiali e Metodi. Sono state analizzate prospettivamente 1.267 visite consecutive di 224 pazienti con LES. Sono state registrate le reazioni da ipersensibilità (RI) verificatesi entro un mese da ciascuna visita ed una storia di infezioni tali da richiedere terapia antibiotica/antivirale o assenza da lavoro nell'intervallo tra una visita e l'altra. L'attività di malattia è stata quantificata tramite lo SLEDAI-2k (systemic lupus erythematosus disease activity index) mentre il lupus low disease activity state (LLDAS) è stato impiegato come surrogato di remissione. I dati prospettici sono stati integrati con dati demografici e informazioni anamnestiche quali la storia di allergia. La genotipizzazione per HLA-DRB1 ad alta risoluzione è stata eseguita per 188 pazienti.

Risultati. Infezioni e RI sono state riscontrate con tassi di incidenza di 45/100 e 8/100 anni-persona rispettivamente. I

siti d'infezione più frequenti sono stati le vie aeree (56%), la cute e i tessuti molli (20%), il tratto genito-urinario (11%) e il tratto gastroenterico (4%). Le RI sono state secondarie a farmaci nella maggioranza dei casi (61%). I pazienti con RI presentavano SLEDAI-2k più elevati ($p < 0,001$) e una durata di malattia più breve ($p = 0,006$) rispetto ai pazienti senza RI. Infezioni e RI sono risultate reciprocamente correlate ($p = 0,005$). La presenza di infezioni o RI recenti è stata riscontrata invece con maggiore frequenza in pazienti che non raggiungevano i criteri per LLDAS ($p = 0,005$ e $p < 0,001$ rispettivamente). I pazienti con HLA-DRB1*11:01 ($n = 28/188$) avevano più frequentemente una storia di allergia rispetto ai portatori di altri genotipi ($p = 0,035$). Nei pazienti con almeno 4 visite prospettive, il riscontro di infezioni recenti è risultato più frequente in pazienti con HLA-DRB1*11:01 (25% [13-40%] vs 14% [0-29%]; $p = 0,044$) e meno in pazienti con HLA-DRB1*07:01 (0% [0-17%] vs 18% [11-33%]; $p = 0,026$).

Conclusioni. Questi dati supportano l'ipotesi che il LES condizioni una disfunzione del sistema immunitario sia livello della tolleranza verso autoantigeni che verso allergeni e antigeni microbici. Varianti genetiche tali da influenzare la presentazione antigenica come quelle inerenti al profilo HLA potrebbero svolgere un ruolo determinante nel modulare il fenotipo disfunzionale della risposta infiammatoria nel LES.

Keywords: Allergie, Infezioni, Genetica.

ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E SINDROME CORRELATA: STUDIO RETROSPETTIVO DELLA MICROANGIOPATIA MEDIANTE VIDEOCAPILLAROSCOPIA

P161

G. Ferrari¹, G. Pesce², A. Sulli¹, S. Paolino¹, E. Gotelli¹, A. Lercara¹, E. Alessandri¹, C. Pizzorni¹, C. Schenone¹, A. Cere¹, G. Pacini¹, M. Cutolo¹

¹Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova;

²Laboratorio di Autoimmunologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova

Scopo del lavoro. La videocapillaroscopia periungueale (VCP) è una metodica diagnostica non invasiva utile nella rilevazione della microangiopatia. Ad oggi, nella sindrome da anticorpi antifosfolipidi (APS), non è stato riscontrato un pattern VCP specifico e patognomonico (1, 2). Scopo del nostro studio retrospettivo è stato quello di analizzare le alterazioni microvascolari nei pazienti APS e confrontarne la microangiopatia con una coorte di pazienti positivi per anticorpi antifosfolipidi (aPL), ma asintomatici. Inoltre, abbiamo correlato la microangiopatia dell'intero gruppo dei pazienti con la presenza dei differenti tipi di anticorpi aPL.

Materiali e Metodi. Sono stati selezionati 17 pazienti (età media 49 anni, range 16-81) positivi per anticorpi aPL e asintomatici (assenza di manifestazioni trombotiche e aborti). I pazienti APS, in accordo con i criteri classificativi di Sapporo, erano invece 18 (età media 46 anni, range 26-71). I seguenti anticorpi aPL sono stati presi in considerazione: lupus anticoagulante (LAC), anticardiolipina (aCL), anti-beta2 glicoproteina I (aB2GPI). I principali parametri capillaroscopici sono stati analizzati con particolare attenzione alla presenza e morfologia delle microemorragie (isolate vs "comb-like") [3].

Risultati. Confrontando le alterazioni rilevate alla VCP nelle due coorti di pazienti, rilevante è stato il riscontro di un numero significativamente maggiore di pazienti APS che mostravano microemorragie rispetto ai soggetti asintomatici con aPL ($p=0.03$). In particolare, nei pazienti APS, la morfologia "comb-like" delle microemorragie è stata osservata più frequentemente rispetto ai depositi emorragici isolati; tale differenza è risultata statisticamente significativa ($p=0.04$). Inoltre,

lo score dei capillari ectasici individuato nei pazienti APS è stato riscontrato significativamente maggiore rispetto ai soli portatori di anticorpi aPL ($p=0.01$). Non sono state individuate differenze statisticamente significative tra i due gruppi selezionati in merito agli altri parametri capillaroscopici analizzati, tuttavia degno di nota è la assenza di capillari giganti, neoangiogenesi e aree avascolari nell'intera coorte di pazienti asintomatici aPL-positivi. Riguardo alla correlazione tra i differenti anticorpi aPL e le alterazioni microvascolari nessun dato statisticamente significativo è emerso dal nostro studio.

Conclusioni. Le alterazioni non-specifiche sono state evidenziate più frequentemente nei pazienti con APS manifesta rispetto ai soli portatori di anticorpi aPL. In particolare, le anomalie microangiopatiche maggiormente osservate sono state le microemorragie "comb-like" e i capillari ectasici. Nessuna correlazione è stata rilevata tra i differenti anticorpi aPL e i parametri capillaroscopici. Studi ulteriori saranno necessari per meglio caratterizzare la microangiopatia nei pazienti APS e per valutarne il possibile ruolo prognostico nei pazienti asintomatici aPL-positivi.

Bibliografia

1. Cutolo M. Elsevier. 2010; 141-143.
2. Aslanidis S, et al. Clin Exp Rheumatol. 2011; 29: 307-9.
3. Cutolo M, et al. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2008; 22: 1093-1085.

Keywords: Anticorpi antifosfolipidi, Videocapillaroscopia, Microangiopatia.

P162-P172 SESSIONE POSTER 8

**MALATTIE AUTOINFIAMMATORIE,
REUMATOLOGIA PEDIATRICA**

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

IL RUOLO DELLA COLCHICINA NELLA TERAPIA DEI PAZIENTI AFFETTI DA TUMOR NECROSIS FACTOR RECEPTOR ASSOCIATED PERIODIC SYNDROME (TRAPS): DATI DI REAL-LIFE DAL NETWORK AIDA

P162

A. Vitale¹, J. Sota¹, L. Obici², N. Ricco¹, M.C. Maggio³, M. Cattalini⁴, P. Ruscitti⁵, F. Caso⁶, R. Manna⁷, O. Viapiana⁸, V. Caggiano¹, G. Emmi⁹, A. Insalaco¹⁰, D. Montin¹¹, F. Licciardi¹¹, A. Soriano¹², L. Dagna^{13,14}, C. Salvarani¹², V. Lamacchia^{15,16}, J. Hernández-Rodríguez¹⁷, R. Giacomelli¹⁹, B. Frediani¹, A. Renieri^{15,16}, L. Cantarini¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;

²Centro di Ricerca sulla Amiloidosi, Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ³Dipartimento di Scienze della Promozione della Salute, Materno-Infantile G. D'Alessandro, Università di Palermo; ⁴Clinica pediatrica, Università di Brescia e Spedali Civili di Brescia; ⁵Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Biotecnologie e Scienze Cliniche Applicate, Università de L'Aquila;

⁶Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina clinica e Chirurgia, Scuola di Medicina, Università Federico II, Napoli;

⁷Centro di Ricerche sulle Febbri Periodiche, Istituto di Medicina Interna, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

⁸Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università di Verona; ⁹Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Firenze; ¹⁰Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Pediatrica, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù IRCCS, Roma; ¹¹Dipartimento di Salute Pubblica e Pediatrica, Ospedale Pediatrico Regina Margherita, Università di Torino;

¹²Azienda Unità Sanitaria Locale-IRCCS di Reggio Emilia; ¹³Università Vita-Salute San Raffaele, Milano ¹⁴Unità di Immunologia,

Reumatologia, Allergia and Malattie Rare (UnIRAR), IRCCS Istituto Scientifico San Raffaele, Milano; ¹⁵Università di Modena

e Reggio Emilia; ¹⁶Genetica medica, Università di Siena; ¹⁷Genetica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Senese;

¹⁸Vasculitis Research Unit and Autoinflammatory Diseases Clinical Unit, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain;

¹⁹U.O.C. di Immuno Reumatologia, Facoltà dipartimentale di Medicina, Università Campus Biomedico, Roma

Scopo del lavoro. Valutare il potenziale ruolo della colchicina in monoterapia come terapia in pazienti affetti da tumor necrosis factor receptor associated periodic syndrome (TRAPS) in termini di controllo delle manifestazioni cliniche e di laboratorio.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 24 pazienti affetti da TRAPS sulla base dell'esame genetico e previo soddisfacimento dei criteri classificativi attualmente riconosciuti; durante la loro storia clinica, i pazienti arruolati erano stati trattati con colchicina in monoterapia. I dati demografici, clinici e terapeutici sono stati raccolti in maniera retrospettiva; è stata successivamente eseguita l'analisi statistica sia considerando i dati nel loro insieme, sia suddividendo i pazienti sulla base delle diverse età di esordio dei sintomi, la diversa penetranza delle mutazioni, la posologia impiegata e la presenza o meno delle singole manifestazioni cliniche. Al fine di raggiungere numerosità campionarie sufficienti, durante l'analisi statistica i pazienti con risposta completa sono stati considerati insieme ai pazienti che mostravano una risposta almeno parziale.

Risultati. L'uso della colchicina in monoterapia ha permesso un controllo complete della malattia in 3 (12.5%) casi, un controllo parziale in 14 (58.3%) pazienti e nessun beneficio clinico in 7 (29.2%) pazienti. Non è stata osservata una differenza statisticamente significativa nella risposta alla colchicina tra

i pazienti ad esordio pediatrico e quanti avevano sviluppato i sintomi in età adulta ($p=0.42$), come pure tra coloro che risultavano portatori di mutazione a bassa penetranza rispetto a quanti erano portatori di mutazioni ad alta penetranza ($p=0.62$). Non erano riscontrate differenze di risposta in base ai diversi dosaggi della colchicina (1 mg/die versus >1 mg/die) ($p=0.66$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative ($p>0.05$ in tutti i casi) nella frequenza delle singole manifestazioni cliniche tra i pazienti che rispondevano almeno parzialmente alla colchicina e quanti non rispondevano. Non si osservavano differenze di risposta agli steroidi ($p=1.00$), ai farmaci antinfiammatori non steroidei ($p=0.19$) e ai biologici ($p=0.32$) eseguiti in un diverso momento sulla base delle diverse risposte alla colchicina.

Conclusioni. La colchicina è utile in una ridotta percentuale dei pazienti affetti dalla TRAPS; ciò nonostante, potrebbe essere impiegata in pazienti con fenotipo più lieve, a basso rischio di sviluppare amiloidosi sistemica reattiva (in particolare, nel caso delle mutazioni a bassa penetranza) come tentativo finalizzato a ridurre l'esposizione dei pazienti ad altri agenti immunosoppressori o ai corticosteroidi.

Keywords: Febbri periodiche, Amiloidosi, Terapia.

DATI DI REAL-LIFE SULL'EFFICACIA DI CANAKINUMAB IN PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIA DI STILL AD ESORDIO IN ETÀ ADULTA**P163**

A. Vitale¹, V. Berlingiero¹, J. Sota¹, L. Ciarcia¹, N. Ricco¹, S. Barneschi¹, M. Mourabi¹, G. Lopalco², C. Marzo¹, F. Bellisai¹, F. Iannone², B. Frediani¹, L. Cantarini¹

¹U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;

²Unità di Reumatologia, Dipartimento di Emergenza e Trapianto di Organi, Università di Bari

Scopo dello Studio. L'inibizione dell'interleuchina (IL)-1 si è dimostrata essere un approccio terapeutico altamente efficace in pazienti affetti da malattia di Still ad esordio in età adulta (AOSD). Tuttavia, i dati di real-life attualmente disponibili sono incentrati sull'impiego dell'antagonista recettoriale dell'IL-1 anakinra, mentre i dati su canakinumab, inibitore monoclonale selettivo dell'IL-1beta, sono limitati a case report e a case series di piccole dimensioni. Pertanto lo scopo del presente studio è stato quello di valutare il ruolo di canakinumab in pazienti affetti da AOSD in termini di controllo delle manifestazioni cliniche e laboratoristiche, nonché di analizzare le variazioni dello score sistemico di Pouchot quale indicatore dell'attività di malattia e il ruolo di canakinumab come risparmiatore dei corticosteroidi. È stato, infine, valutato il profilo di sicurezza di canakinumab.

Pazienti e Metodi. I pazienti classificati come affetti da AOSD sulla base dei criteri di Yamaguchi e trattati con canakinumab durante la loro storia clinica, sono stati arruolati in maniera retrospettiva. I dati clinici e terapeutici sono stati raccolti e analizzati impostando un livello di significatività statistica pari a un valore della $p < 0.05$.

Risultati. Sono stati arruolati 9 pazienti affetti da AOSD (8 femmine e 1 maschio), trattati con canakinumab per un pe-

riodo di 15.00 ± 12.3 mesi. Si assisteva alla risoluzione delle manifestazioni cliniche in 8/9 casi entro il terzo mese di terapia; durante il periodo di osservazione si assisteva ad una riduzione statisticamente significativa nel numero di articolazioni dolenti ($p=0.009$), di articolazioni tumefatte ($p=0.027$) e del disease activity score su 28 articolazioni - proteina C reattiva (DAS28-PCR) ($p=0.044$). Lo score sistemico di Pouchot si riduceva in maniera statisticamente significativa a 3 mesi e a 6 mesi di terapia e all'ultima visita di follow-up se confrontato con quanto registrato all'inizio della terapia (rispettivamente, $p=0.028$, $p=0.028$ and $p=0.018$). Il dosaggio dei corticosteroidi sistemici era significativamente ridotto alla visita a 3 mesi di terapia e all'ultimo follow-up (rispettivamente $p=0.017$ and $p=0.018$). Nessuno dei pazienti arruolati sperimentava eventi avversi o eventi avversi severi durante la terapia con canakinumab.

Conclusioni. Nella real-life canakinumab ha mostrato una rapida e notevole efficacia nel controllare l'attività di malattia della AOSD, con un significativo effetto risparmiatore dei corticosteroidi e un eccellente profilo di sicurezza.

Keywords: Artrite, Interleuchina-1, Febbri ricorrenti.

OUTCOMES A LUNGO TERMINE DELL'UVEITE ASSOCIATA A SINDROME DI BEHÇET: UNO STUDIO MONOCENTRICO

P164

J. Sota¹, L. Cantarini¹, A. Vitale¹, A. Sgheri², S. Gentileschi¹, V. Gaggiano¹, V. Gelardi¹, B. Frediani¹, G.M. Tosi², C. Fabiani²

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;

²Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Esaminare le caratteristiche cliniche e demografiche nonché l'outcome a lungo termine in una coorte di pazienti Italiani affetti da uveite associata alla Sindrome di Behçet (SB).

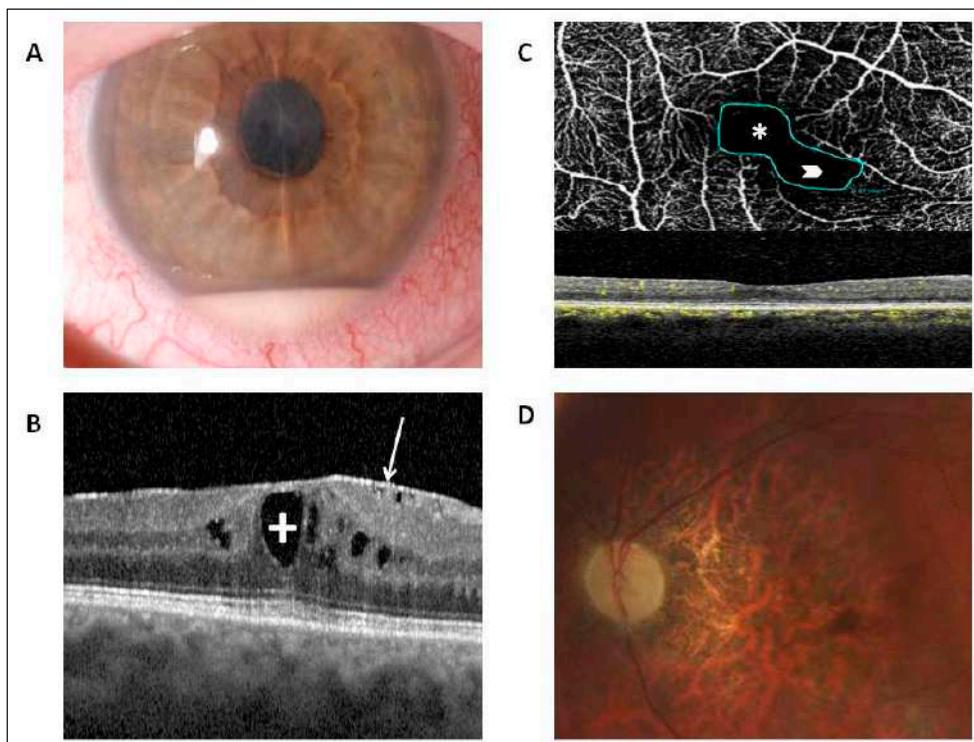
Materiali e Metodi. Analisi retrospettiva di 47 pazienti affetti da uveite associata a SB e afferenti alla Unità di reumatologia Senese nel periodo che intercorre tra Gennaio 2018 e Dicembre 2019. I seguenti parametri oftalmologici sono stati raccolti: manifestazioni oculari, la best-corrected visual acuity (BCVA), dati fluoroangioscopici, dati relativi alla tomografia a coerenza ottica e le complicanze a lungo-termine. Sono stati inoltre analizzati eventuali fattori predittivi di prognosi visiva scadente e di sviluppo di complicanze oculari a lungo-termine.

Risultati. Sono stati arruolati 47 pazienti (23 maschi e 24 femmine) per un totale di 84 occhi. L'età media all'esordio risultava pari a 33.81 ± 13.75 anni. L'uveite era bilaterale in 37 pazienti (78.7%) e la panuveite rappresentava il pattern anatomico più frequentemente riscontrato (40/84 occhi), mentre in 27 occhi si diagnosticava una uveite posteriore. L'uveite anteriore isolata è stata individuata in 16 occhi. Si è verificato un aumento significativo della BCVA tra i valori basali e l'ultimo follow-up ($p=0.042$). Parimenti, la vasculite retinica migliorava significativamente tra la valutazione basale e l'ultimo follow-up ($p<0.0001$) mentre non vi era una riduzione signifi-

cativa tra lo spessore maculare medio al basale ($376:00 \pm 97:45$ um) e l'ultima visita al follow-up ($338:08 \pm 55:81$ um). Un rischio più alto di prognosi visiva scadente veniva riscontrato tra i pazienti con una durata di uveite maggiore di 15 anni ($p=0.019$). Cinquantasette complicanze in 42 occhi si sono sviluppati durante il decorso della malattia. La cataratta era la più frequente ($n=12$) seguita dalla formazione di membrane epiretinali ($n=11$) ed edema maculare cistoide ($n=6$). Le seguenti variabili sono state identificate come predittive di sviluppo di complicanze a lungo-termine: l'antigene leucocitario umano- (HLA-) B51 (OR 9.156 C.I. [1.871-44.806], $p=0.006$), panuveite (OR 4.601 C.I. [1.094-19.348], $p=0.037$) e durata dell'uveite maggiore di 15 anni (OR 4.605 [C.I. 1.002-21.168], $p=0.049$).

Conclusioni. L'uveite associata alla SB tipicamente emerge alla 3° decade e si manifesta prevalentemente sotto forma di panuveite o uveite posteriore. La sua durata è associata ad una prognosi visiva scadente. Inoltre, la durata, insieme alla presenza dell'HLA-B51 e della panuveite sembrano essere predittivi di sviluppo di complicanze strutturali a lungo-termine, rappresentando pertanto importanti guide nella scelta terapeutica.

Keywords: Sindrome di Behçet, Uveite, Outcomes a lungo-termine.



IS LARGE VESSEL VASCULITIS DETECTED BY PET/CT A NEGATIVE PROGNOSTIC FACTOR IN PATIENTS WITH POLYMYALGIA RHEUMATICA AND GIANT CELL ARTERITIS?

P165

E. Hysa¹, C. Bernini², S. Paolino¹, D. Camellino³, E. Gotelli¹, A. Sulli¹, M. Cutolo¹, M.A. Cimmino¹

¹Laboratorio di Ricerca e Divisione Accademica di Reumatologia Clinica, Dipartimento di Medicina Interna, Genova;

²Unità Operativa di Clinica di Medicina Interna 2, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale San Martino, Genova;

³Divisione di Reumatologia, Ospedale La Colletta, Azienda Sanitaria Locale 3, Arenzano, Genova

Objectives. Polymyalgia rheumatica (PMR) and giant cell arteritis (GCA) are closely related inflammatory disorders. Both of them can display an increased musculoskeletal and vascular uptake of 18-fluorodeoxyglucose (18-FDG) at positron emission tomography (PET)/computed tomography (CT) imaging. This analysis was aimed at understanding the prognostic value of large-vessel vasculitis detected by PET/CT in patients with PMR and cranial GCA.

Methods. 108 patients (35 men and 73 women) with a median age of 74 years (range 50-92 years) were prospectively enrolled from our centre from 2009 to 2013. Six patients died before the beginning of the follow-up and six were lost during follow-up. Of the remaining 96 patients, 77 were affected by PMR, 6 by GCA and 13 by both diseases. PMR was diagnosed by Bird et al. criteria and GCA by the ACR criteria.

At first evaluation, patients underwent both a clinical and laboratory evaluation, and PET/CT. They were divided according to the presence or not of large vessel vasculitis (LVV) detected by PET/CT. Follow-up examinations were performed every 6 months. PMR outcomes considered were glucocorticoid dosage, need for methotrexate (MTX), patients' death, number of relapses, cumulative dosage of prednisone (PDN), possible usage of MTX and PMR disease activity score (PMR-DAS).

The independent variables were age, sex, disease duration, fever, C-reactive protein (CRP), platelet count (PLT), presence of temporal arteritis, joint and vascular uptake of FDG, and presence of thoracic vasculitis.

The comparison between means was made through Student's t-test for paired and parametric data. Wilcoxon signed-rank test was used for non-parametric data. Frequencies were compared with Chi-squared test. Correlation between variables were calculated through Spearman's test. The predictive role of LVV seen at PET/CT toward the outcomes of the disease was tested through multiple regression multivariate analysis.

Results. LVV was present in 52 patients, 35 with PMR, 7 with GCA and 10 with both diseases. Unexpectedly, patients with or without LVV did not significantly differ in terms of demographic and laboratory parameters except for a tendency of higher number of PLT in patients with LVV. Of note, none of the variables, including LVV, could predict disease outcomes.

Conclusions. The presence of a PET-detected LVV does not seem a prognostic factor in PMR and GCA. As a consequence, routine investigation by PET/CT of patients with PMR and GCA is not indicated to predict disease outcomes.

Keywords: Polymyalgia rheumatica, Giant cell arteritis, PET.

VALUTAZIONE VIDEOCAPILLOROSCOPICA POLIDISTRETTUALE IN UN PAZIENTE AFFETTO DA DEFICIT DI PROLIDASI

P166

J. Sota¹, M. Capecchi², R. Cimaz^{3,4}, B. Frediani¹, L. Cantarini¹, M. Pastorelli²

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;

²Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena; ³Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano, Milano; ⁴Unità di Reumatologia, Istituto Gaetano Pini, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. Il deficit di Prolidasi è un disordine ad eredità autosomica recessiva causato da mutazioni a livello del gene PEPD, caratterizzato da un quadro clinico proteiforme comprendente ulcere cutanee, infezioni ricorrenti, dimorfismi facciali, sordità, splenomegalia, e deficit cognitivo di vario grado. Considerando la rarità della patologia, le correlazioni genotipo-fenotipo non sono state ancora definite. Allo stesso modo, il pattern vasculopatico e le alterazioni del microcircolo rappresentano aspetti studiati solo marginalmente.

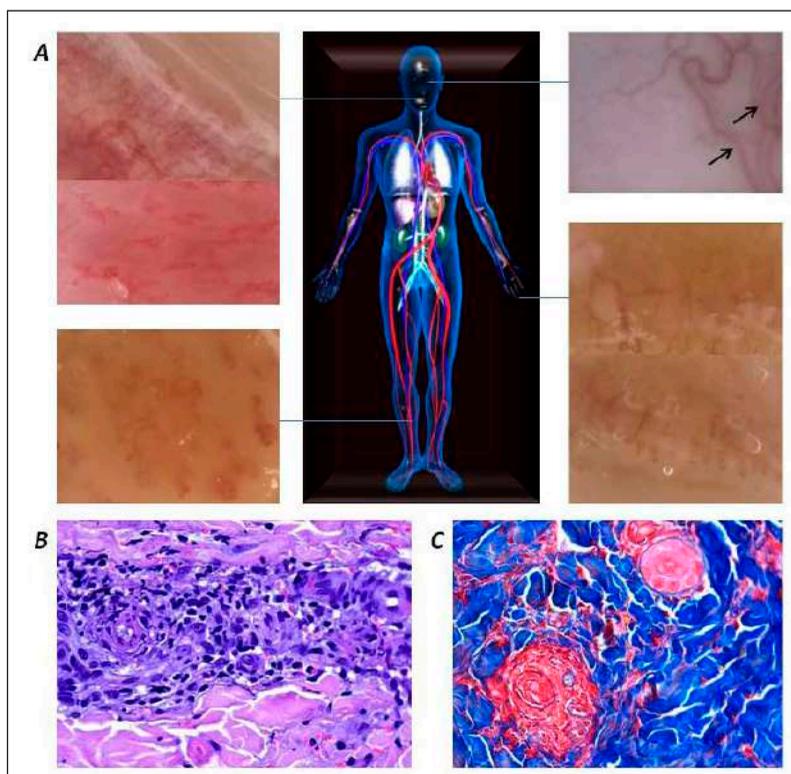
Materiali e Metodi. Riportiamo il caso di un paziente il cui quadro clinico era dominato da multiple lesioni cutanee necrotiche a livello degli arti inferiori, ipertelorismo, splenomegalia, e difficoltà nell'eloquio. Le lesioni cutanee si complicavano frequentemente da infezioni. La videocapillaroscopia (Videocap 3.0TM-DS Medica) è stata eseguita nei seguenti distretti: congiuntiva, orletto gengivale, mucosa labiale, regione tibiale anteriore, cute periungueale (II, III, IV, V falange) prima e dopo stress termico (10 minuti sotto ghiaccio a 4°C). L'analisi quantitativa delle alterazioni microvascolari è stata fatta basandosi sugli score di Marricq, Merlen e Lee.

Risultati. Alterazioni meritevoli di discussione erano la neoangiogenesi (individuata nella cute periungueale e in regio-

ne tibiale anteriore) e l'ectasia dell'ansa capillare intermedia (cute periungueale e mucosa labiale). In aggiunta, lo stress termico determinava un incremento dell'edema a livello del tessuto periungueale e perivascolare, in associazione ad un flusso rallentato e granulare, mostrando pertanto una risposta di tipo acro cianotico.

Conclusioni. Tali cambiamenti videocapillaroscopici sono compatibili con alcuni reperti istologici identificati in letteratura, come stasi del microcircolo, vasculite moderata e struttura dermica alterata. Le ulcere riscontrate nella fase precoce sono state caratterizzate da ispessimento della parete vasale che potrebbe almeno in parte spiegare il flusso rallentato a livello capillare, mentre i depositi di fibrina trovati in fase cronica potrebbero rendersi responsabili della neoangiogenesi. Dalla biopsia cutanea del nostro paziente si evidenziavano vasculite leucocitoclastica, necrosi fibrinoide estesa con occlusione del lume, spongiosi e necrosi ischemica della porzione superficiale dello strato di Malpighi. Futuri studi investiganti la microcircolazione potrebbero chiarire diversi aspetti patogenetici e orientare un approccio terapeutico mirato.

Keywords: Deficit di prolodasi, Videocapillaroscopia.



OUTCOME GRAVIDICI E IMPATTO DELLA GESTAZIONE SULL'ATTIVITÀ DI MALATTIA IN GIOVANI DONNE AFFETTE DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG): UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA IN UN CENTRO TERZIARIO ITALIANO

P167

I. Pontikaki¹, A.F. Luppino², M. Gerosa^{2,3}, L.M. Argolini², L. Trespidi^{4,5}, M.W. Ossola^{4,5}, E. Ferrazzi^{4,5}, R. Cimaz^{1,3}

¹Reumatologia Pediatrica, ASST-Pini-CTO, Milano; ²Reumatologia, ASST-Pini-CTO, Milano; ³Dipartimento di Scienze Cliniche, Università di Milano; ⁴Ginecologia e Ostetricia, Fondazione Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano; ⁵IRCSS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano

Introduzione. L'artrite idiopatica giovanile (AIG) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce bambini e adolescenti, ma molte forme refrattarie persistono nell'età adulta. Nell'era dei farmaci biologici si è assistito ad un aumento del desiderio di gravidanza in molti di questi pazienti grazie ad un miglioramento dell'outcome. Attualmente i dati riguardanti le gravidanze nelle pazienti affette da AIG sono scarsi.

Obiettivo. Descrivere una casistica monocentrica di donne gravide affette da AIG, valutare l'outcome gravidico, la presenza di complicanze maggiori nei neonati da donne con AIG e l'impatto della gestazione sull'attività di malattia.

Metodi. I dati di giovani donne affette da AIG in età fertile afferenti all'ambulatorio della transizione e del giovane adulto del nostro Centro da Febbraio 2003 a Marzo 2020 sono stati valutati retrospettivamente. Le Pazienti andate incontro ad una gravidanza durante questo periodo sono state incluse nello studio. I dati riguardanti caratteristiche di malattia (sottotipo, autoanticorpi, durata di malattia), trattamenti passati e in corso, le informazioni riguardanti lo stato della malattia (attività di malattia utilizzando DAS-29 PCR, patient global assessment, test di laboratorio) e il decorso della gravidanza (parametri fetali morfometrici, frequenza cardiaca fetale, crescita fetale) sono stati raccolti. Inoltre l'outcome gravidico (età gestazionale, peso alla nascita, APGAR score, condizioni alla nascita) e gli eventuali eventi avversi come ospedalizzazione, eclampsia, distacco di placenta, aborto, nascita prematura e malformazioni congenite sono stati valutati.

Risultati. Sono stati raccolti i dati di 28 donne con AIG e 35 gravidanze. Tutte le pazienti presentavano una malattia re-

frattaria e di lunga durata. Tutte le Pazienti erano in terapia con DMARDs al concepimento, di cui 85,7% con bDMRD. L'esposizione ai biologici includeva soprattutto anti-TNF (17 etanercept, 3 adalimumab, 5 golimumab and 2 certolizumab), ma anche altri agenti (3 rituximab, 1 sarilumab). bMARD erano usati in monoterapia (28/30) o in associazione con csDMARDs (1 leflunomide, 1 methotrexate), idrossiclorochina (3), o entrambi (1 ciclosporina e idrossiclorochina). Tutte le Pazienti hanno interrotto la terapia al gravindex positivo o durante il primo trimestre. I risultati sono sintetizzati nella tabella I. Otto pazienti sono state sottoposte a terapia intra-articolare con steroide per scarso controllo di malattia, mentre 23 pazienti hanno ripreso la terapia poco dopo il parto. Una Paziente ha avviato un trattamento con farmaco biologico poco dopo il parto.

Conclusioni. Attualmente i dati in giovani donne affette da AIG che intraprendono una gravidanza sono ancora limitati. Nella nostra casistica monocentrica non è stato osservato un maggior rischio di complicanze gravidiche, materne e fetali nelle pazienti con AIG rispetto ad altre patologie reumatologiche e rispetto alla popolazione generale. L'interruzione della terapia ha aumentato il rischio di riattivazione, confermando che le raccomandazioni EULAR per l'uso dei biologici durante la gravidanza possono essere applicati anche nelle pazienti con AIG.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, Gravidanza, Biologici e gravidanza.

Pazienti (n)	28
Gravidanze (n)	35
Età media al concepimento, media (D.S.), anni	30,5 (4,8)
Durata media di malattia al concepimento, media (S.D.), anni	23,26 (6,4)
Tempo di sospensione della terapia, media (D.S.), settimane	7,48 (5,7)
Tempo di esposizione al biologico, media (D.S.), giorni	51,58 (41)
Outcome gravidanza	3 interruzioni volontarie, 4 aborti spontanei
Settimana del parto, media (D.S.), settimane	37,47 (2,38)
Complicanze materne	1 gestosi, 1 distacco di placenta
Complicanze neonatali	1 palatoschisi, 2 parti prematuri, 1 fenilchetonuria

LA SINOVITE SUBCLINICA, VALUTATA MEDIANTE ESAME ULTRASONOGRAFICO, È IN GRADO DI PREDIRE UN FLARE DI MALATTIA IN UN BAMBINO AFFETTO DA ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE (AIG) IN REMISSIONE CLINICA? UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA P168

O. De Lucia¹, T. Giani^{2,3}, R. Cimaz^{4,5}, R. Caporali^{1,4}

¹U.O.C. Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²A.O.U. Meyer, Firenze; ³Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena; ⁴Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano;

⁵U.O.C. Reumatologia dell'Età Evolutiva, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano

Introduzione. L'esame clinico potrebbe non rilevare gradi lievi di sinovite che possono essere presenti in soggetti ritenuti in remissione clinica. Negli adulti, la positività all'esame ecografico (US) con Power Doppler nei pazienti con Artrite Reumatoide (AR) in remissione clinica è stata suggerita avere un valore predittivo di flare. In pediatria ci sono dati meno precisi in relazione alle difficoltà nell'applicazione pratica dell'esame ecografico e ai cambiamenti fisiologici delle articolazioni in crescita. Nei bambini con artrite idiopatica giovanile (AIG) asintomatici sottoposti a un normale esame articolare, il significato a lungo termine dell'artrite subclinica rilevato dall'ecografia non è chiaro.

Obiettivo. Scopo del presente studio è riesaminare gli articoli pubblicati relativi al valore predittivo per il flare della sinovite subclinica valutata mediante US nell'AIG in remissione clinica. Ciò potrebbe avere implicazioni nella gestione pratica sia per gli aggiustamenti del trattamento farmacologico sia per la sorveglianza clinica durante il follow-up.

Metodi. Due autori hanno analizzato i database Medline, Embase e Cochrane dal 1990 al 2020 usando la metodologia PICO con la strategia esposta di seguito. Popolazione: pazienti con AIG, di età < o =16 anni, in remissione clinica. Interventi: valutazione clinica ed ecografica. Confronto: solo valutazione clinica. Outcome: riattivazione di malattia. Review e case series con <10 pazienti sono state escluse. Lo studio è stato costruito secondo le linee guida PRISMA.

Risultati. La ricerca ha rilevato un totale di 208 record. Dopo aver rimosso i duplicati, sono stati selezionati 168 articoli per

titolo e abstract e di questi 163 sono stati esclusi poiché non soddisfacevano i criteri di inclusione secondo la metodologia PICO. Sono stati identificati cinque articoli adatti per l'analisi. Uno di questi, dopo aver letto il testo completo, aveva dati troppo poco dettagliati relativi ai risultati dell'esame ecografico al basale ed è stato escluso. Abbiamo preso in considerazione quattro articoli comprendenti un totale di 202 pazienti con AIG in remissione clinica da almeno 3 mesi. A causa dei pochi articoli e dell'eterogeneità dei dati, non è stato possibile eseguire analisi statistiche significative. Due degli articoli hanno riscontrato che la sinovite subclinica presente all'ecografia è predittiva di ricaduta, con un rischio cinque volte superiore (con la presenza di segnale Power Doppler come caratteristica importante), mentre negli altri due articoli le anomalie ecografiche al basale non hanno predetto un flare clinico. Gli articoli differivano per protocolli, definizioni e durata del follow-up.

Conclusione. L'ecografia ha un ruolo in espansione nella reumatologia pediatrica. Sebbene la sua utilità nella fase diagnostica precoce possa essere discutibile, un uso più interessante potrebbe avvenire durante follow-up, per la possibilità di identificare segni infiammatori subclinici predittivi di una ricaduta di malattia. Il numero limitato di studi disponibili, l'eterogeneità dei dati e i risultati contrastanti, tuttavia, non consentono ancora conclusioni definitive.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, Remissione, Ecografia muscoloscheletrica.

CARDITE REVERSIBILE IN CORSO DI FLOGOSI ACUTA ALTE VIE RESPIRATORIE (FAAVR)? EVITARE IL RISCHIO DI OVER-DIAGNOSI DI MALATTIA REUMATICA (MR) ED OVER-TREATMENT NEL PAZIENTE PEDIATRICO P169

A. Schonsberg¹, E. Giacomelli², V. Cecchin¹, G. Aiello¹, G. Melotti¹, E. Tadiotto¹, M. Maschio¹, M. Pilati², L. Rossetti², F. Caldonazzi³, S. Pieropan¹

¹Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata - U.O.C. Pediatria, Verona; ²U.O.C. di Immuno Reumatologia, Facoltà Dipartimentale di Medicina, Università Campus Biomedico, Roma; ³Ospedale di Rovereto - Pediatria, Rovereto

Scopo. Durante episodi di FAAVR è possibile riscontrare all'esame ecocardiografico segni di flogosi cardiaca con insufficienza mitralica (IM) autorisolutiva. Scopo dello studio è descrivere, nel centro di Reumatologia Pediatrica di Verona, tale associazione nei pazienti inviati al reumatologo pediatrico nel sospetto di MR; l'ubiquitarietà nella popolazione pediatrica dell'infezione da SBEGA potrebbe condurre ad erronee diagnosi ed a prolungate ed inutili terapie. Secondo i criteri di Jones, nel paziente con FAAVR febbrile, la presenza di coinvolgimento cardiaco ecocardiograficamente riconosciuto rende difficoltosa l'esclusione di MR e rischioso il non porre indicazione alla profilassi per la cardite.

Materiali e Metodi. Tra i pazienti afferiti presso l'Ambulatorio di Reumatologia pediatrica con sospetta MR dal 2018 al 2020, sono stati selezionati i casi di riscontro ecocardiografico precoce (<10 giorni dall'insorgenza dei sintomi) di IM con autorisoluzione completa a breve termine senza terapia. Di ciascun paziente sono stati raccolti: storia clinica, accertamenti biochimici e cardiologici. L'IM è stata classificata in lieve, moderata e grave. I dati raccolti sono stati analizzati in maniera descrittiva.

Risultati. È stato individuato un campione omogeneo di 4 pazienti (M:F=2:2); età media 6 anni e 11 mesi, familiarità negativa per MR. Nel 100% dei casi era presente faringite, tampone faringeo positivo per SBEGA nel 50%, TAS positivo nel 100% (valore medio 782 KUI/L), antiDNAsiB positivo nel 50% dei casi (valore medio 1316 KUI/L), rialzo della PCR nel 100% dei casi (valore medio 50.3 mg/L), la VES è

stata valutata solo nel 50% dei pazienti (valore medio 83.5 mm/h). Dal punto di vista cardiaco l'elettrocardiogramma era negativo nel 100% dei casi e nel 75% era presente un soffio cardiaco di nuova insorgenza. L'ecocardiografia eseguita nei primi 30 giorni dalla comparsa di faringite, è risultata positiva per IM nel 100% dei casi (75% lieve, 25% moderata). La seconda valutazione è stata eseguita dopo 15 giorni dalla prima (13.5 giorni in media), e nel 100% dei casi ha mostrato completa autorisoluzione. Nessun trattamento farmacologico era stato impostato. **Conclusioni.** È un'evenienza clinica nella nostra esperienza, seppur in campione numericamente esiguo, la presenza di un quadro cardiaco di interessamento valvolare precocemente diagnosticabile nel corso di FAAVR, e autorisolutivo senza terapia medica. Tale associazione suggerisce l'individuazione di un timing adeguato nella valutazione ecocardiografica per evitare sia sovradiagnosi di cardite reumatica sia un'inappropriata profilassi antibiotica. Rivalutando le storie cliniche dei pazienti inclusi, l'unico criterio maggiore di Jones considerabile per la diagnosi di MR era proprio la cardite. Appare fondamentale una seconda valutazione ecocardiografica di conferma prima di avviare la terapia. Solo mediante un campione numericamente maggiore sia il timing corretto per l'esecuzione dell'ecocardiografia nel sospetto di MR, sia la definizione dell'eziopatogenesi di un quadro cardiaco reversibile senza terapia (infiammazione corde tendinee?) potrebbe essere definito.

Keywords: Cardite, Malattia reumatica, Ecocardiografia.

PROFILO CLINICO ED EVOLUZIONE DELLA SINDROME DI BEHÇET AD ESORDIO GIOVANILE DURANTE UN DECORSO DI 25 ANNI: DATI DALL'AIDA NETWORK P170

J. Sota¹, D. Rigante^{2,3}, G. Lopalco⁴, G. Emmi⁵, S. Gentileschi¹, C. Caggiano⁶, L. Ciarcia¹, V. Berlingiero¹, M. Mourabi¹, N. Ricco¹, S. Barneschi¹, I. Mattioli⁵, G.M. Tosi⁷, B. Frediani¹, M. Tarsia⁶, G. Di Scala⁵, A. Vitale¹, F. Iannone⁴, C. Fabiani⁷, L. Cantarini¹

¹U.O.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena; ²Dipartimento di Sanità Pubblica e Scienze della vita, Fondazione Policlinico A. Gemelli, IRCCS, Roma; ³Università Cattolica Sacro Cuore, Roma;

⁴Unità di Reumatologia, DETO, Università degli Studi di Bari; ⁵Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze;

⁶Clinica Pediatrica, Dipartimento di Medicina Molecolare e dello Sviluppo, Università degli Studi di Siena;

⁷Unità di Oftalmologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. La Sindrome di Behçet (SB) rappresentato un'entità sotto studiata in ambito pediatrico. L'obiettivo dello studio era quello di caratterizzare sotto il profilo demografico e clinico di una coorte di pazienti affetti da SB con esordio giovanile (prima manifestazione antecedente all'età di 16 anni), valutare la loro evoluzione a lungo-termine e individuare potenziali differenze tra i pazienti ad esordio giovanile e quelli ad esordio in età adulta.

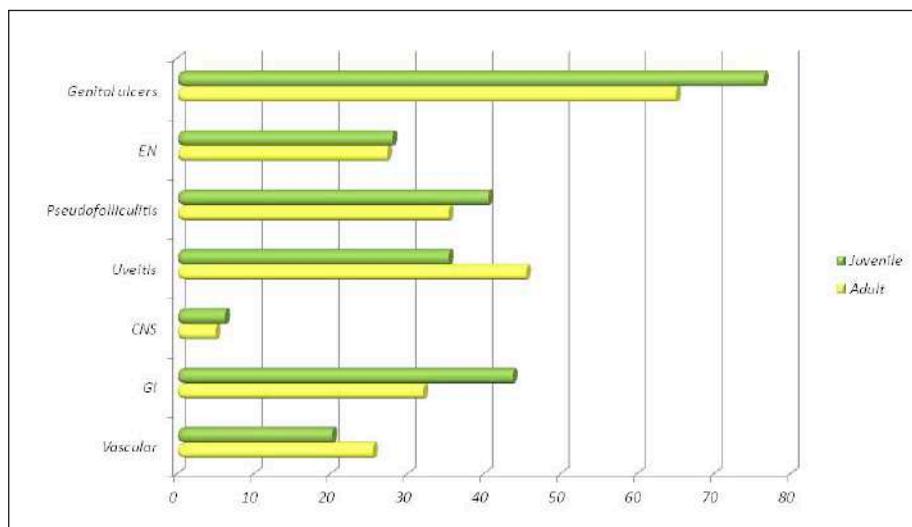
Materiali e Metodi. Le cartelle mediche di 64 pazienti ad esordio giovanile e 332 pazienti con esordio in età adulta sistematicamente seguiti per un periodo di circa 2 anni sono stati retrospettivamente analizzati.

Risultati. L'età media allo sviluppo del primo sintomo era di 10.92±4.34 anni con un rapporto femmine-maschi pari 1.06:1. Le manifestazioni più frequenti all'esordio erano quelle mucocutanee, seguite dall'uveite. Durante tutto il decorso della malattia, l'afiosi genitale (76.56%) e la pseudofollicolite (40.63%) prevalevano tra le manifestazioni mucocutanee, mentre l'impegno gastrointestinale e oculare rappresentavano gli organi più frequentemente coinvolti (43.75% e 34.38%, rispettivamente). Nessuna differenza statisticamente significativa è emersa tra i pazienti ad esordio giovanile e quelli ad esordio in età adulta, sia per quanto riguarda segni mucocutanee che per l'impegno d'organo maggiore. Comparazione multiple tra tre gruppi (pazienti con soddisfacevano i criteri

PEDBD all'esordio, quelli ad esordio giovanile e il sottogruppo ad esordio adulto) hanno evidenziato una maggior frequenza di ulcere genitali ($p<0.0001$), pseudofollicolite e/o papulopustole ($p=0.0065$) nei pazienti pediatrici. Una tendenza verso una bassa prevalenza dell'uveite è stata riscontrata nella popolazione ad esordio giovanile ($p=0.018$) senza tutta raggiungere la significatività dopo l'analisi post-hoc. Escludendo le manifestazioni addominali aspecifiche, i pazienti ad esordio giovanile sviluppavano meno frequentemente impegno d'organo maggiore. Questo dato è stato successivamente corroborato dall'analisi di regressione che identificava l'esordio giovanile come una variabile associata ad un rischio più basso di sviluppo a lungo-termine di impegno d'organo maggiore (OR 0.495 [0.263-0.932], $p=0.029$).

Conclusioni. Nella nostra coorte, lo spettro clinico dei pazienti ad esordio giovanile assomiglia a quello riscontrabile in età adulta. I pazienti pediatrici con una malattia pienamente manifesta tendono ad esibire più frequentemente un impegno mucocutaneo. In aggiunta, il sottogruppo ad esordio giovanile sembra essere meno incline allo sviluppo di interessamento d'organo maggiore ed avere complessivamente un decorso di malattia meno severo.

Keywords: Sindrome di Behçet, Giovanile, Pediatrica.



LA SINDROME DI SJÖGREN IN ETÀ PEDIATRICA: UNA CASISTICA ITALIANA**P171****M. Romano¹, A. Rindone¹, T. Giani², A. Marino³, C. Gaggiano⁴, G. Filocamo⁵, I. Pontikaki¹, R. Cimaz⁶**¹Reumatologia Pediatrica, ASST - G. Pini-CTO, Milano; ²Reumatologia Pediatrica, Ospedale Universitario Anna Meyer, Firenze;³Dipartimento di Pediatria, Ospedale di Desio, ASST Monza, Desio; ⁴Pediatria Clinica, Dipartimento di Medicina e SviluppoMolecolare, Università di Siena; ⁵Reumatologia Pediatrica, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Milano;⁶Dipartimento di Scienze Cliniche e Salute della Comunità, Università di Milano

Introduzione. La sindrome di Sjögren (SS) pediatrica è una forma rara, mal definita e sottodiagnosticata per la mancanza di criteri diagnostici e/o classificativi specifici per la popolazione infantile.

Scopo. Descrivere 12 casi di SS pediatrica per mettere in luce le caratteristiche di malattia.

Metodi. Abbiamo revisionato le cartelle cliniche di pazienti con SS pediatrica presso tre centri terziari di reumatologia pediatrica. Per la mancanza di criteri specifici convalidati per la SS pediatrica, l'unico criterio di inclusione era la diagnosi del curante.

Risultati. Abbiamo raccolto dati di 12 pazienti (9 F). Età media di insorgenza di malattia 10 anni (mediana 10,2, range 4-17). Età media alla diagnosi 11,8 (mediana 11,4, range 6-18). Periodo di follow-up da 0,1 a 9,3 anni (media 3,9, mediana 5,0). Le manifestazioni cliniche più comuni sono state il coinvolgimento articolare, principalmente artralgia (9/12), e la tumefazione delle ghiandole parotidi/salivari (8/12). Xerostomia e xeroftalmia sono state descritte rispettivamente in 6/12 e in 4/12 pazienti. La secchezza vaginale è stata segnalata in una sola paziente. Febbre e astenia sono state descritte rispettivamente in 3/12 e 7/12 casi.

In 3 casi sono state osservate manifestazioni da immunocomplessi circolanti: 2 hanno presentato porpora, 1 glomerulonefrite. Abbiamo osservato un coinvolgimento endocrino in 3 pazienti (1 sindrome metabolica, 2 tiroiditi autoimmuni). Dolore addominale è stato descritto in 4/12 pazienti. Tutti i pazienti presentavano positività autoanticorpale all'esordio (ANA,

anti-SSA, anti-SSB o FR). I valori di FR erano disponibili in 8 pazienti, tutti positivi. ANA (titolo >1/320) e anti-SSA in 10/12 e 9/12 pazienti rispettivamente. Ipergammaglobulinemia (intervallo 1,6-8 g/dl) è stata riscontrata in 8/11 pazienti. Test di Schirmer patologico è stato osservato nella metà dei casi (6/12). La biopsia ghiandolare è stata eseguita in 10 pazienti con evidenza istologica di scialoadenite linfocitaria focale in 9/10 casi. L'ecografia delle ghiandole salivari risultava anormale in tutti i pazienti (10/10).

Per quanto riguarda il trattamento, 6/12 pazienti hanno ricevuto steroidi e 8 sono stati trattati con uno o più DMARDs (8 idrossiclorochina, 3 metotrexate, 1 azatioprina o 1 leflunomide). La terapia biologica è stata iniziata in 3 casi con coinvolgimento sistemico: 1 ha ricevuto belimumab e poi rituximab, mentre gli altri 2 hanno ricevuto solo rituximab.

Conclusione. La xerostomia e la xeroftalmia non sono sintomi comuni nella nostra casistica, la tumefazione parotidea ricorrente risulta più frequente rispetto a quanto riportato negli adulti. La parotite ricorrente in età pediatrica dovrebbe porre il sospetto di SS. Gli attuali criteri diagnostici per SS non comprendono la parotite, pertanto l'incidenza potrebbe essere sottostimata nella popolazione pediatrica. La malattia non è sempre benigna e i pazienti con decorso grave possono richiedere un trattamento di seconda linea, inclusi immunosoppressori e terapie biologiche.

Keywords: Sjögren pediatrico, Tumefazione parotidea, Criteri diagnostici.

CORRELAZIONE TRA LIVELLI SIERICI DI CALPROTECTINA (S100A8/A9) E ATTIVITÀ DI MALATTIA IN PAZIENTI CON ARTRITE IDIOPATICA GIOVANILE

P172

M. Romano¹, V. Gerloni², A. Sinelli¹, O. De Lucia¹, M. Gattinara¹, T. Gianì³, P.L. Meroni⁴, R. Cimaz⁵

¹Reumatologia Pediatrica, ASST - G. Pini - CTO, Milano; ²Casa di Cura La Madonna, Milano; ³Reumatologia Pediatrica, Ospedale Universitario Pediatrico Meyer, Firenze; ⁴Unità di Immunologia e Reumatologia Clinica IRCCS Istituto Auxologico Italiano, Milano;

⁵Dipartimento di Scienze Cliniche e Salute della Comunità, Università degli Studi di Milano

Introduzione. S100A8/A9 (calprotectina) è stato ampiamente studiato come biomarcatore predittivo di attività di malattia e di risposta alla terapia nelle malattie reumatologiche. Alti livelli della stessa possono predire riacutizzazioni di malattia nell'artrite idiopatica giovanile sistemica (AIG). Nella pratica clinica, l'ecografia (US) è uno strumento utile per definire lo stato di attività di malattia. Per nostra conoscenza non ci sono lavori scientifici pubblicati che prendano in considerazione contemporaneamente i livelli di S100A8/A9, la clinica e la valutazione ecografica nell'AIG.

Scopo. Studiare l'associazione tra S100A8/A9, valutazione clinica ed ecografica nei pazienti (pt) con AIG.

Metodi. I pazienti (pt) con AIG sono stati valutati in cieco mediante valutazione clinica e US, mentre i livelli sierici di S100A8/A9 sono stati misurati mediante chemiluminescenza in fase solida. È stata eseguita una US per la valutazione di 44 articolazioni per ciascun pt. L'attività clinica di malattia è stata valutata con i criteri di Wallace

Risultati. 30 pt (18 F) con AIG non sistemica sono stati inclusi nello studio prospettico (Tabella I). I livelli di S100A8/A9 sono stati misurati anche in controlli sani di età corrispondente. L'età mediana all'esordio era 10,6 anni (media 10,8, range 2-16). Durata media di malattia 5,4 anni (intervallo 0.1-15.9). Malattia clinicamente attiva secondo i criteri di Wallace era presente in 14 pt e 16 pt erano attivi secondo la valutazione

US. L'US e l'esame clinico concordavano nell'80% dei casi. La concordanza tra US ed esame obiettivo è risultata moderata ($\kappa = 0.602$). I livelli mediani di calprotectina erano 31.2 (8,1-203,8) ng/ml nei controlli sani, 29.7 (5,4-198,1) ng/ml nei pt con malattia attiva e 24.8 (14,1-204,3) ng/ml in quelli con inattivi. Nessuna differenza è stata rilevata in livelli di S100A8/A9 tra pt attivi e pt inattivi ($p=0,73$). Inoltre non sono state rilevate differenze nei livelli di calprotectina tra pt attivi [29,7 ng/ml (5,4-204,3)] e pt con malattia inattiva [24,8 (12,1-197,1)] ($p=0,83$) alla valutazione US. I livelli S100A8/A9 correlavano moderatamente con la PCR (Spearman $r=0.4380$; $p=0.01$) ma non con la VES (Spearman $r=0.193$; $p=0.325$). Solo 6 pt (4/6 con decorso poliarticolare) avevano livelli di calprotectina più alti del normale.

Conclusione: i livelli di S100A8/A9 correlavano moderatamente con i livelli di PCR mentre nessuna correlazione è stata trovata con le categorie di AIG. Alti livelli sierici di calprotectina potrebbero essere correlati a una malattia poliarticolare o in attività clinica o in fase di remissione subclinica. Il nostro studio preliminare necessita di essere effettuato in un numero maggiore di pazienti e in modo prospettico.

Keywords: Artrite idiopatica giovanile, Calprotectina, Ecografia.

Tabella I - Caratteristiche demografiche e di laboratorio di pazienti con AIG.

	Attivo secondo i criteri di Wallace (14)	Inattivo secondo i criteri di Wallace (16)	Totale (30)
Sesso femminile	10 (71.4%)	8 (50.0%)	18 (60%)
Età media (intervallo)	10.40 (2.41-17.46)	11.23 (5.18-17.22)	10.8 (2-18)
Età media all'esordio (intervallo)	7.44 (1.20-16.00)	3.68 (1.60-8.20)	4.2 (1.19-16.00)
Durata media di malattia (intervallo)	2.9 (0.12-8.84)	7.54 (1.96-15.90)	5.4 (0.1-15.9)
Coinvolgimento extra-articolare(uveite)	2 (14.28)	4 (25.0%)	6 (20%)
ANA positività, n (%)	10 (71.42%)	12 (75.0%)	22 (73.3%)
Conta dei globuli bianchi, mediana (intervallo)	7.15 (4.0-10.7)	6.15 (3.3-10.70)	6.7 (4-10.7)
VES mm/h, mediana (intervallo)	18.5 (3-67)	9.5 (2-20)	12 (2-67)
PCR mg/dl, mediana (intervallo)	0.275 (0.1-4.6)	0.16 (0.1-0.98)	0.20 (0.1-4.6)

P173-P193 SESSIONE POSTER 9

MIOSITI E SINDROME DI SJÖRGEN

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

IANALUMAB (VAY736), A DUAL MODE OF ACTION BIOLOGIC COMBINING BAFF RECEPTOR INHIBITION WITH B CELL DEPLETION, FOR TREATMENT OF PRIMARY SJÖGREN’S SYNDROME: RESULTS OF AN INTERNATIONAL RANDOMIZED, PLACEBO CONTROLLED DOSE RANGE FINDING STUDY IN 190 PATIENTS **P173**

N. Compagno¹, S. Bowman², R. Fox³, T. Dörner⁴, X. Mariette⁵, A. Papas⁶, T. Grader-Beck⁷, B. Fisher^{2,8}, F. Barcelos⁹, S. De Vita¹⁰, H. Schultze-Koops¹¹, R. Moots¹², G. Junge¹³, J. Woznicki¹⁴, M. Sopala¹³, W. Luo¹⁴, W. Hueber¹³

¹Novartis Farma S.p.A., Origgio; ²Department of Rheumatology, University Hospitals Birmingham NHS Foundation Trust, Birmingham, United Kingdom; ³Rheumatology Clinic, Scripps Memorial Hospital and Research Institute, La Jolla, CA, USA; ⁴Department Medicine/ Rheumatology and Clinical Immunology Charite Universitätsmedizin, Berlin, Germany; ⁵AP-HP, Université Paris-Saclay, Université Paris-Sud, France; ⁶ Division of Oral Medicine, Tufts School of Dental Medicine, Boston, MA, USA; ⁷Division of Rheumatology, Johns Hopkins School of Medicine, Baltimore, USA; ⁸Institute of Inflammation and Ageing, College of Medical and Dental Sciences, University of Birmingham, United Kingdom; ⁹CEDOC, Chronic Diseases Research Center, Nova Medical School, Lisbon, Portugal; ¹⁰Clinic of Rheumatology, University Hospital Santa Maria della Misericordia, Department of Medical Area, University of Udine; ¹¹Division of Rheumatology and Clinical Immunology, Department of Internal Medicine IV, Ludwig-Maximilians-University of M, Munich, Germany; ¹²Department of Musculoskeletal Biology, Institute of Ageing and Chronic Disease, Clinical Sciences Centre, Aintree Univer, Liverpool, United Kingdom; ¹³Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland; ¹⁴Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA

Background. Primary Sjögren’s syndrome (pSS) is a multi-organ autoimmune disease primarily affecting excretory glands and characterized by B-cell hyperactivity. No approved systemic treatments are available. Ianalumab (VAY736) is an anti-B-cell activating factor (BAFF) receptor fully human IgG1 monoclonal antibody, engineered for direct ADCC-mediated B-cell depletion, thus providing a dual mode of action and targeted approach to treat pSS. The current phase 2b study aimed at establishing a dose-response relationship over a wide range of VAY736 doses, using change from baseline (BL) in the EULAR Sjögren’s Syndrome Disease Activity index (ESSDAI) over 24 Weeks (Wks) as the primary endpoint. Here we report Wk24 efficacy and safety. The study is ongoing.

Methods. 190 patients with pSS were randomized 1:1:1:1 to monthly s.c. administrations of placebo (PBO) or one of three VAY736 doses; 5 mg, 50 mg and 300 mg. First-dose premedication was 250 mg IV methylprednisolone. To be eligible, patients had to fulfill the American European Consensus Group (AECG) criteria for pSS, be anti-Ro/SSA positive, have an ESSDAI ≥ 6 (on 7/12 domains: glandular, articular, lymphadenopathy, constitutional, cutaneous, hematologic, biologic), and EULAR Sjögren’s Syndrome Patient Reported Index (ES-

SPRI) ≥ 5 . Statistical methods included MCP-Mod to assess the dose-response on change of ESSDAI (12 domains) from BL and responder analysis to calculate the proportion of patients with ≥ 3 points improvement on ESSDAI as secondary analysis. Secondary endpoints included ESSPRI, Functional Assessment of Chronic Illness Therapy Fatigue (FACIT-F), Physician’s (PhGA) and Patient’s Global Assessments (PGA), SF-36, stimulated salivary flow (sSF) and Schirmer’s test.

Results. The primary endpoint of the study was met with a statistically significant dose-response for ESSDAI (Figure 1). The largest reduction in ESSDAI was 1.92 points over PBO for VAY736 300 mg at Wk24. Secondary analysis on ESSDAI revealed for 300 mg vs PBO responder rates of 42/47 (89.4%) vs 30/49 (61.2%), a difference of 28.1% ($p=0.0019$), while no differences were seen for 5 mg and 50 mg vs PBO. Consistently, PhGA change from BL was significantly different between VAY736 300 mg and PBO ($p=0.022$). A numerical trend for improvement of sSF for VAY736 300 mg compared to PBO was notable at Wk24 ($p=0.092$). However, the secondary efficacy endpoints ESSPRI and FACIT-F showed no benefits over PBO for improvements in the burden of illness. PBO responses were generally high. Incidence of treatment emer-

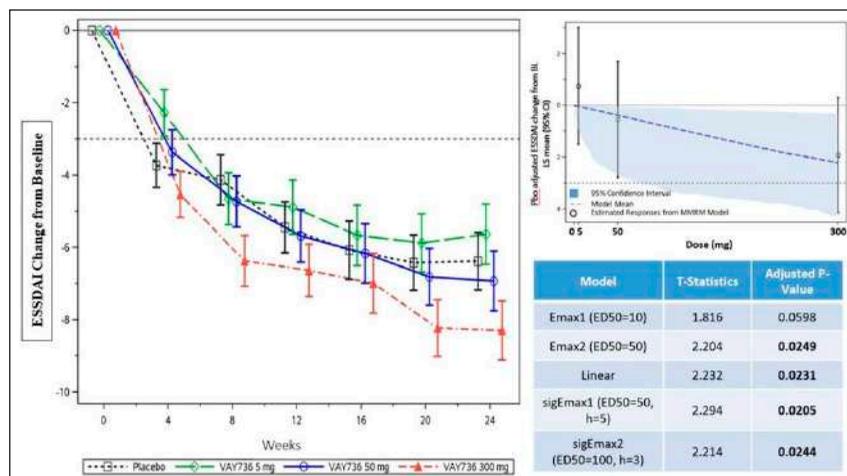


Figure 1 - ESSDAI Change from Baseline over Time up to Week 24 Reveals a Statistically Significant Dose Response Relationship.

gent adverse events were comparable across PBO and active groups, whereby local injection reactions were most frequent, mostly mild and showed a dose-response.

Conclusions. The defined primary endpoint assessing ESS-DAI was met, showing statistically significant dose-response for ianalumab with clinically important improvement over placebo at the highest tested dose. The preliminary safety pro-

file was good. Future analysis will focus on PK and immunogenicity, salivary and tear flow parameters, the exploration of ESSDAI domains, and the ongoing-blinded treatment period up to Week52.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Ianalumab, Farmaci biologici.*

DENSITÀ MINERALE OSSEA E INSIGHT IMMUNOLOGICI IN UN GRUPPO DI DONNE POSTMENOPAUSALI AFFETTE DA SINDROME DI SJÖGREN PRIMARIA (pSS).

P174

S.G. Al Khayyat, P. Falsetti, E. Conticini, R. D'Alessandro, S. Gentileschi, M. Bardelli, C. Baldi, S. Pierguidi, A. Nicosia, F. Bellisai, S. Barbagli, M.R. Bacarelli, L. Cantarini, B. Frediani

U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Scopo di questa indagine retrospettiva è stato valutare la densità minerale ossea (BMD) in una coorte di pazienti postmenopausali affette da pSS e di ricercare la presenza di eventuali correlazioni tra il grado di mineralizzazione ossea, elevati livelli di markers infiammatori e alti titoli anticorpali (Ro/SSA, La/SSB).

Materiali e Metodi. La BMD femorale, del collo femorale, del rachide e del corpo intero di 53 pazienti affette da pSS, misurata tramite dual-energy x-ray absorptiometry (DXA), è stata confrontata con quella di 93 controlli sani dello stesso genere. Sono stati raccolti anticorpi anti-nucleo (ANA), antigeni anti-nucleari estraibili (ENA), anti-Ro/SSA e anti-La/SSB, velocità di eritrosedimentazione (VES) e proteina C-reattiva (CRP). I test T-student e Mann Whitney sono stati usati per confrontare le BMD di ciascuna regione studiata. Il test di Fisher è stato impiegato per confrontare la frequenza di osteoporosi (OP) tra casi e controlli. L'analisi di Pearson e le analisi multivariate sono state usate per evidenziare eventuali interazioni tra le variabili studiate.

Risultati. La BMD era più bassa nei pSS rispetto ai controlli, espressa come g/cm² o T-score: corpo intero (1.067±0.175 vs 1.129±0.106 g/cm² p<0,01; T=-0,72 vs 0,55 p=0,008), colonna lombare (0,981±0,170 vs 1,088±0,163 g/cm² p<0,04;

T=-1,60 vs -0,8 p<0,0001), femore intero (0,883±0,139 vs 0,928±0,150 g/cm² p=0,07) e collo femorale (0,821±0,129 vs 0,873 ± 0,128 g/cm² p<0,02; T=-1,27 vs -0,92 p<0,05). La prevalenza di OP era più elevata nei pSS rispetto ai controlli (colonna lombare: OR =2.171; CI = da 0,8189 a 5,410, p> 0,05; collo femorale: OR=2,84, CI = da 0,7028 a 9,205, p>0,05), sebbene in modo non statisticamente significativo. Il peso agiva come il miglior predittore per la BMD lombare nel modello multivariato (l'età peso =2.582; p<0,05). Nessuna differenza nel grado di mineralizzazione ossea è stata trovata tra i soggetti con marker infiammatori elevati o con elevati titoli anticorpali rispetto ai pazienti con normali indici di flogosi e senza positività anticorpale.

Conclusioni. Le pazienti con pSS hanno BMD inferiore rispetto ai controlli sani. Gli anticorpi anti-Ro/SSA e anti-La/SSB e i marker infiammatori non sono correlati alla BMD. Studi longitudinali che esaminino una coorte di pazienti più ampia potrebbe confermare i risultati di questo studio, permettendo di annoverare la malattia di Sjögren tra le connettiviti ad alto rischio per OP.

Keywords: Bone mineral density, Sjögren, Osteoporosi.

Tabella I - Confronto tra BMD nelle donne affette da pSS con indici di flogosi normali e alterati. ns=non significativo.

BMD (g/cm ²) ± SD	Altered inflammatory indices	Normal inflammatory indices
Total Body	1,053 ± 0,133 ns	1,038 ± 0,71 ns
Lumbar spine	1,019 ± 0,177 ns	1,012 ± 0,181 ns
Whole femur	0,874 ± 0,157 ns	0,882 ± 0,174 ns
Femur neck	0,838 ± 0,158 ns	0,844 ± 0,112 ns

Tabella II - Confronto tra BMD nelle donne affette da pSS con alti e bassi titoli anticorpali Ro/SSA e La/SSB. ns=non significativo.

BMD (g/cm ²) ± SD	Ro/SSA+	Ro/SSA-
Lumbar spine (L1-L4)	1,017 ± 0,230 ns	0,953 ± 0,172 ns
Whole femur	0,844 ± 0,226 ns	0,900 ± 0,136 ns
Femur Neck	0,841 ± 0,193 ns	0,845 ± 0,130 ns
Whole Body	1,046 ± 0,128 ns	1,045 ± 0,096 ns
BMD (g/cm ²) ± SD	La/SSB+	La/SSB-
Lumbar spine	0,980 ± 0,172 ns	0,899 ± 0,176 ns
Whole femur	0,900 ± 0,171 ns	0,882 ± 0,154 ns
Femur Neck	0,850 ± 0,172 ns	0,823 ± 0,121 ns
Whole Body	1,107 ± 0,102 ns	1,075 ± 0,109 ns

ANTICORPI ANTI-DENSE FINE SPECKLED 70 NELLA SINDROME DI SJÖGREN P175

E. Conticini, J. Sota, P. Falsetti, F. Bellisai, M.R. Bacarelli, S.G. Al Khayyat, L. Cantarini, B. Frediani

Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Siena

Scopo del lavoro. Gli anticorpi anti-nucleo (ANA) con pattern anti-dense fine speckled 70 (DFS70) sono riportati con un'elevata prevalenza in pazienti sani e sono stati talora proposti come criterio di esclusione per la presenza di patologie del connettivo. Tuttavia, il loro esatto significato clinico è ancora oggetto di dibattito e solo pochi studi hanno associato questi anticorpi alla sindrome di Sjögren (SS). L'obiettivo del nostro lavoro è stato valutare la loro presenza in una coorte di pazienti valutati nel sospetto di questa connettivite presso il nostro centro.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto retrospettivamente i dati di tutti i pazienti consecutivamente sottoposti a biopsia delle ghiandole salivari minori e valutazione dell'autoimmunità presso la nostra Unità Operativa dal marzo 2011 al dicembre 2019. L'istologia delle ghiandole salivari minori è stata valutata utilizzando il grading di Chisholm and Mason e/o il Focus score, mentre sono stati utilizzati i criteri classificativi ACR/EULAR per la diagnosi di SS. Gli ANA sono stati determinati mediante l'immunofluorescenza indiretta su cellule Hep2.

Risultati. Sono stati inclusi 1113 pazienti, 85 maschi e 1029

femmine; tra di essi, una positività degli ANA con titolo $\geq 1:160$ è stata riportata in 492, dei quali 9 con pattern anti-DFS70. Di questi ultimi, 2 erano positivi anche per il fattore reumatoide e 2 per gli anti-Ro/SSA. Una diagnosi di SS è stata formulata in 7 di questi 9 pazienti (77.8%). La prevalenza complessiva dei DFS70 nella nostra coorte è stata pari allo 0.8%, mentre era dell'1.82% tra i soggetti ANA positivi, dell'1.08% tra i pazienti con SS e dello 0.45% tra i sani. Non è emersa una differenza statisticamente significativa in termini di positività dei DFS70 tra i pazienti con SS e i controlli sani ($p=0.495$).

Conclusioni. La prevalenza dei DFS70 nella nostra coorte è paragonabile a quanto finora riportato in letteratura; tuttavia, essi sono riportati con maggiore frequenza nei soggetti affetti da SS rispetto ai controlli sani. I nostri dati suggeriscono che tale pattern anticorpale non dovrebbe rappresentare di per sé un criterio di esclusione per malattie del connettivo o interrompere il processo diagnostico in caso di fondato sospetto clinico di SS.

Keywords: *Sjögren, Biopsia ghiandole salivari, DFS.*

POLYMYOSITIS INDUCED BY MUMPS INFECTION IN ADULT WOMAN: EFFICACY OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN THERAPY AND RITUXIMAB**P176**F. Masini¹, E. Pinotti¹, K. Gjeloshi¹, R. Ferrara¹, G. Cuomo²¹Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Napoli;²Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli, Napoli

Introduction. A relationship between autoimmunity disorders and viral infections have been shown for several conditions (1).

Case Report. A 44-year-old female presented for evaluation of progressive fatigue and muscle weakness. Her symptoms developed as fever, parotids and eyelids swelling, then she experienced generalized muscle aching, and arthralgias in her hands over the course of the next two weeks, unresponsive to NSAIDs administration. Physical examination revealed periorbital oedema, palpable submandibular lymph nodes, decreased proximal muscle tone, and a lack of bilateral deep tendon reflexes. Laboratory findings showed elevated aminotransferases ALT 152 U/L and AST 110 U/L, CPK 2153 U/L, LDH 539 U/L, and myoglobin 1172 ng/mL. ESR, CRP and other inflammatory markers were in the normal range; the thyroid gland function was preserved. Laboratory panels for autoimmune disease showed ANA (1:80 fine speckled pattern), anti-smooth muscle antibodies (ASMA 1:80), and positive anti Jo-1, whilst the absence of anti-acetylcholine receptor antibodies excluded the diagnosis of myasthenia gravis. The serological examinations for viral infections showed Mumps-specific IgM and IgG.

A paraneoplastic syndrome was excluded by pan-imaging the patient with a total body TC scan with contrast, abdomen ultrasound, EGD, and colonoscopy which resulted normal, except for a diffuse inflammation of the parotid glands. Specific tumor markers, (beta2-microglobulin, LDH) resulted within the normal range.

The HRTC chest scan showed peripheral predominantly basal reticulations, seen in the subpleural basal regions. A reduction in DLCO=56%, with FVC=70% predicted was detected by spirometry.

A motor conduction study showed increased spontaneous activity with fibrillation, positive sharp waves, and low-amplitude polyphasic units of short duration. Biopsy of the left tibialis anterior muscle demonstrated changes suggestive of chronic inflammation with mononuclear cells in the endomysium. These findings were consistent with the diagnosis of polymyositis induced by Mumps infection. The patient was started to intravenous Methylprednisolone pulse therapy 250 mg, daily for three days, then shifted to oral prednisone 1 mg/kg PO and, in addition, Mycophenolate mofetil 500 mg BID PO, intravenous infusion of immunoglobulins (IVIg) 400 mg/kg daily - for five days - for five cycles. Over the course of the next five months, she noted increasing difficulty exercising, exertional dyspnea, and the CPK level remained elevated (3900 U/L) despite the treatment. Consequently, we introduced intravenous infusion of Rituximab 1000 mg at T0, T15, and after six months. She finally experienced improvement in her symptoms, with her strength improving after several weeks of therapy, and in the CPK levels decrease (1237 U/L). At the time of this report, the patient was continuing a gradual taper of his prednisone, currently under 25 mg a day, with no relapse of the disease.

Reference

1. Smatti MKe, et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019; 11: 762.

Keywords: *Polymyositis, Mumps, Immunoglobulin and rituximab.*

POLYMYOSITIS INDUCED BY VARICELLA INFECTION IN ADULT: EFFICACY OF INTRAVENOUS IMMUNOGLOBULIN THERAPY

P177

F. Masini¹, K. Gjeloshi¹, L. Criscuolo¹, R. Ferrara¹, E. Pinotti¹, G. Cuomo²

¹Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Napoli;

²Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli Dipartimento di Medicina di Precisione, Napoli

Introduction. A relationship between autoimmunity disorders and viral infections have been shown for several rheumatic diseases (1).

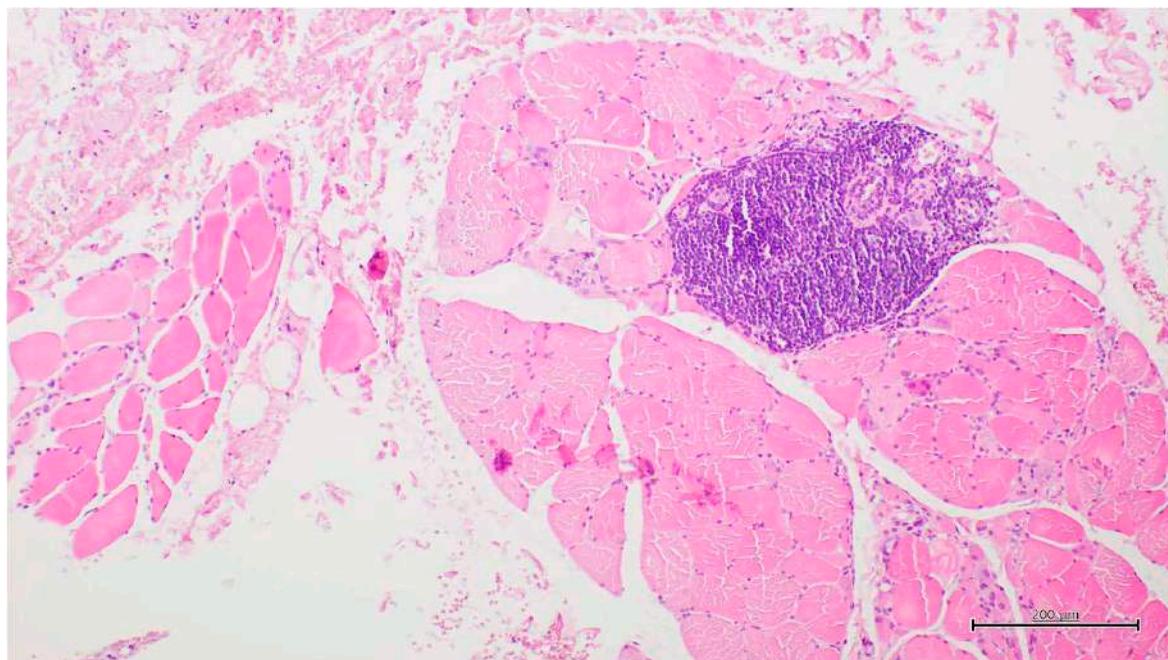
Clinical Case. A 29-year-old male came to our observation due to a three-months history of hyposthenia, disabling fatigue with intense pain in the shoulder girdle muscles, and dyspnea during mild physical efforts. Four months, he received a diagnosis of varicella infection confirmed by antibodies tests for Varicella-Zoster Virus (VZV) and polymerase chain reaction (PCR) test of the blister fluid. Though reporting a complete resolution of cutaneous manifestations, fatigue, dyspnea, hyposthenia, and pain in the shoulder girdle muscles have been persisting and worsened. Physical examination revealed upper limbs muscular strength deficiency, and multiple rashes scar on his trunk. A neurological examination revealed decreased proximal muscle tone and a lack of bilateral deep tendon reflexes. Laboratory findings showed ALT 290 U/L and AST 490 U/L, CPK 11166 U/L, LDH 1559 U/L, and MB 3746 ng/mL, whilst erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP) and other inflammatory markers were within the reference ranges. Moreover, the thyroid hormone panel showed normal gland function (FT3 3.0 pg/mL, FT4 13.4 pg/mL, TSH 3.585 μ UI/mL, Ab anti-thyroglobulin 62.0 UI/mL, Ab anti-thyroperoxidase 10.3 UI/mL). Autoimmune tests instead revealed elevated ANA (1:5120 fine speckled pattern), positive anti Jo-1 and anti PM/Scl antibodies. Finally, serological examinations for infections resulted all negative for acute infection. The HRTC (high resolution computerized tomography) chest scan showed bilaterally symmetrical reticular opac-

ities with mild ground glass opacity (GGO) with very subtle traction bronchiectasis, prominently seen both in the subpleural basal and posterior regions. The transthoracic echocardiography, by providing either direct and/or indirect signs of elevated pulmonary artery pressure (PAP), also resulted normal. The spirometry exam instead showed a reduction in the diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO=53%), with forced vital capacity (FVC=67% predicted). Finally, a motor conduction study by mean of electromyography displayed an increased spontaneous activity with fibrillation, positive sharp waves, short-duration polyphasic motor units and early recruitment. Biopsy of the left deltoid muscle demonstrated focal endomysial infiltration by mononuclear cells, muscle-cell degeneration, and fibrosis, consistent with polymyositis (Fig. 1). The patient was discharged with diagnosis of polymyositis induced by Varicella infection. He was administered therapy with intravenous Methylprednisolone pulse therapy 250 mg, daily for three days, then shifted to oral prednisone 1 mg/kg PO and, in addition, Mycophenolate mofetil 500 mg BID PO, intravenous infusion of immunoglobulins (IVIg) 400 mg/kg daily for five days. The patient has been monitored at follow-up visits scheduled every three months.

Reference

1. Smatti, Maria K, et al. Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2019; 11, 8: 762.

Keywords: Polymyositis, Varicella, Immunoglobulin.



LOW MUSCLE MASS IN A GROUP OF POSTMENOPAUSAL WOMEN AFFECTED BY PRIMARY SJÖGREN'S SYNDROME AND BODY COMPOSITION ANALYSIS P178

S.G. Al Khayyat, P. Falsetti, E. Conticini, R. D'Alessandro, S. Gentileschi, M. Bardelli, S. Pierguidi, A. Nicosia, C. Baldi, F. Bellisai¹, S. Barbagli, M.R. Bacarelli, L. Cantarini, B. Frediani

U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Siena

Objective. Purpose of this study is to evaluate prevalence of low muscle mass in primary Sjögren syndrome (pSS), and to explore relationships between muscles and bone.

Materials and Methods. Twenty-eight postmenopausal pSS patients were matched with 30 healthy controls and their body composition analysis, performed by Dual Energy X-ray absorptiometry (DXA), was investigated for sarcopenia considering appendicular lean mass (ALM) and Skeletal muscle mass index (SMI) as reference. Bone mineral density (BMD) analysis of lumbar spine (L1-L4), whole femur, femoral neck and whole body were collected too. Linear regression was used to assess the relationship between body composition and bone mineralization.

Results. Low muscle mass was significantly higher in pSS group compared to controls when expressed with SMI (Odds ratio (OR) =18,40 Confidence interval (CI) =4,84-72,08 $p<0,0001$) and were significantly lower considering total

body lean masses or ALM. Lean masses appeared to be the best predictors of bone mineralization: lean total body mass (LTBM) lumbar spine $r^2=0,72$ $p<0,0001$; LTBM femoral neck $r^2=0,36$ $p<0,004$; lean mass of upper limbs (LUML) lumbar spine $r^2=0,70$ $p<0,0001$; femoral neck $r^2=0,66$; lean mass of lower limbs (LMLM) lumbar spine $r^2=0,66$ $p<0,0001$; femoral neck $r^2=0,44$ $p=0,008$). pSS patients had a significantly higher android/gynoid fat ratio compared to controls.

Conclusions. pSS female patients have lower muscle mass compared to healthy controls. More than age, weight, and BMI, the amount of muscle tissue seems to be the main predictor of bone mineralization in pSS. Further longitudinal studies are warranted to confirm these results and to investigate their role on cardiovascular outcomes in this patient.

Keywords: Sjögren syndrome, Sarcopenia, Muscle mass.

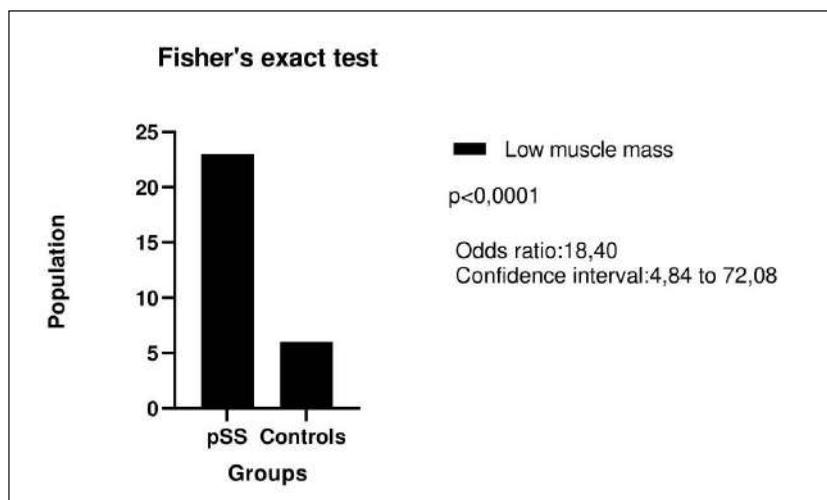


Figura 1 - High prevalence of low muscle mass among Sjögren individuals.

ASPETTI ANATOMOPATOLOGICI DELLA SINDROME SICCA IN CORSO DI TIROIDITE AUTOIMMUNE: SIMILITUDINI E DIFFERENZE CON LA SINDROME SICCA ISOLATA E CON LA SINDROME DI SJÖGREN

P179

S. Colafrancesco¹, A.I. Celia¹, B. Cerbelli², C. Giordano², M.G. Pignataro², C. Alessandri¹, F. Conti¹, R. Priori¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari, U.O.C. Reumatologia, Università Sapienza, Roma;

²Dipartimento di Radiologia, Oncologia and Scienze Patologiche, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La sindrome secca, caratterizzata dalla presenza di xerostomia e xeroftalmia, rappresenta l'aspetto clinico principale della sindrome di Sjögren (SjS) ma può anche complicare altre malattie autoimmuni o decorrere isolatamente. In una sostanziale percentuale di pazienti con sindrome secca (23-37%) si riscontra una concomitante tiroidite autoimmune (TA). Questa associazione suggerisce una possibile patogenesi autoimmune alla base della disfunzione ghiandolare in corso di TA, in analogia a quanto accade nella SjS. Scopo di questo studio è valutare l'impegno istologico delle GSM di pazienti con sindrome secca associata a TA in confronto a quello della sindrome secca isolata e della SjS.

Materiali e Metodi. La biopsia delle ghiandole salivari minori (GSM) viene eseguita ai fini della diagnosi nei pazienti con sindrome secca afferenti presso la nostra Sjögren Clinic. Al termine del consueto iter diagnostico i pazienti sono stati raggruppati in "sindrome secca" (anti-SSA/SSB- e FS <1), "sindrome secca+TA" (anti-SSA/SSB-, FS <1, anti TPO e/o anti Tireoglobulina+) e "SjS" (FS>1). In via preliminare sono stati inclusi pazienti con SS senza anti-SSA/SSB; la valutazione delle GSM di SjS con anti-SSA/SSB+ rappresenterà un ulteriore oggetto di studio al momento in corso. L'analisi istologica è stata effettuata mediante EE, IHC (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+) e colorazione Rosso Sirio per la valutazione della fibrosi intra e interlobulare, perivasale, periduttale e sostitutiva (score 0-3 per ciascun item). Sono stati valutati i seguenti parametri: presenza/assenza di foci con più di 50

cellule, media del n. foci CD3+ e CD20+, presenza/assenza di CD3+ e CD20+ sparsi, rapporto CD4/CD8 e CD3/CD20.

Risultati. Sono state analizzate le biopsie di GSM provenienti da 19 pazienti con sindrome secca, 15 con sindrome secca+TA e 15 con SjS (età media rispettivamente di 51,9±12,8, 49±10,5, 53,7±12,9; rapporto M/F: 1/19, 0/15, 0/15). Il Focus Score medio della SjS era pari a 2,7±1,08. Le biopsie dei pazienti con sindrome secca +TA hanno mostrato caratteristiche intermedie tra quelle riscontrate nella sindrome secca isolata, caratterizzata da una maggiore presenza di fibrosi (p=0,006), e quelle nella SjS, ove si riscontra maggiore presenza di linfociti CD20+ (a livello di foci e di rapporto CD3/CD20), simile prevalenza di CD3+ sparsi ed analogo rapporto CD4+/CD8+ (Tabella I).

Conclusioni. Rispetto alla forma isolata, caratterizzata da una maggiore involuzione fibrotica delle GSM, la sindrome secca in corso di TA sembra presentare delle caratteristiche comuni alla SjS, in termini di maggiore presenza di linfociti B, rapporto CD4/CD8 a favore dei CD4, e maggiore presenza di linfociti CD3+ sparsi. L'estensione di questo studio, volta alla valutazione in un campione più ampio e in GSM di pazienti con SS e anticorpi anti-SSA/SSB+, è in fase di conclusione e potrebbe delineare un 'gradiente di autoimmunità' tra la sindrome secca isolata e le forme associate a TA o SjS.

Keywords: Ghiandole salivari, Tiroidite autoimmune, Istologia.

	Sicca (n=19)	Sicca + TA (n=15)	SS (n=15)	P value		
				Sicca vs Sicca TA	Sicca vs SS	Sicca TA vs SS
Foci >50 cell	11/19 (57,8%)	9/15 (60%)	15/15 (100%)	>0,999	0,438	0,416
n° foci CD3+/n° foci x ghiandola, media±DS	1 ± 0	1 ± 0	1 ± 0	>0,999	>0,999	>0,999
n° foci CD20+/n° foci x ghiandola, media±DS	0,62 ± 0,43	0,71 ± 0,41	0,88 ± 0,23	0,669	0,228	0,228
CD3 sparsi	16/19 (78%)	14/15 (93%)	14/15 (93%)	0,612	0,612	>0,999
CD20 sparsi	11/19 (56%)	7/15 (46%)	10/15 (66,6%)	0,730	0,728	0,462
CD4/CD8 = 2/1	13/19 (68%)	11/15 (73,3%)	11/15 (73,3%)	>0,999	>0,999	>0,999
CD4/CD8 = 1/1	6/19 (32%)	4/15 (26,6%)	4/15 (26,6%)	>0,999	>0,999	>0,999
CD3/CD20 = 2/1 o 1/0	18/19 (94,7%)	13/15 (86,6%)	8/15 (53,3%)	0,717	0,288	0,710
CD3/CD20 = 1/1 o 1/2	1/19 (5,2%)	2/15 (13,3%)	7/15 (46,6%)	0,592	0,094	0,257
Fibrosi, mediana (IQR)	5 (4-7)	3 (2,5-4)	4 (3-6,5)	0,006	0,499	0,097

DIFFERENTI FENOTIPI DI SINDROME DI SJÖGREN IDENTIFICATI DALLA ECOGRAFIA DELLE GHIANDOLE SALIVARI

P180

S. Zandonella Callegher, A. Zabotti, I. Giovannini, L. Quartuccio, S. De Vita

Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Scopo del lavoro. L'ecografia delle ghiandole salivari (SGUS) sta emergendo come valido strumento nella diagnosi e nel follow-up della sindrome di Sjögren primaria (pSS). Il presente lavoro aveva l'obiettivo di:

- 1) valutare se i pazienti con pSS e SGUS normale o patologica presentassero differenti caratteristiche cliniche, laboratoristiche e istopatologiche;
- 2) confrontare i risultati ottenuti utilizzando due differenti score ecografici pubblicati a distanza di più di 25 anni.

Materiali e Metodi. Pazienti consecutivi affetti da pSS secondo i criteri classificativi ACR-EULAR sono stati esaminati. La SGUS è stata valutata usando due diversi score: il primo disponibile in letteratura sviluppato nel 1992 da De Vita et al. e l'ultimo creato nel 2019 da una task force dell'OMERACT. Entrambi gli score classificano la disomogeneità ecografica del parenchima ghiandolare in modo semi-quantitativo con un punteggio 0-3 (grado 0 e 1 considerati normali, grado 2 e 3 patologici). I pazienti sono stati divisi in due gruppi in base

Tabella I - Caratteristiche demografiche, sierologiche e cliniche dei pazienti.

	Tutti i pazienti	Gruppo SGUS normale	Gruppo SGUS patologica	p-value normale vs patologica	Odd Ratio (95% CI)
Caratteristiche demografiche					
Numero di pazienti	100	29	71		
Sesso, femmine, n (%)	92/100 (92%)	25/29 (86.2%)	67/71 (94.4%)	0.225	
Età all'esordio, anni, media \pm SD; mediana	49.3 \pm 12.1; 49.5	49.2 \pm 12.2; 49	49.3 \pm 12.2; 50	0.980	
Età alla valutazione, anni, media \pm SD; mediana	60.9 \pm 12.0; 61	59.9 \pm 11.6; 58	61.4 \pm 12.2; 62	0.591	
Durata di malattia, anni, media \pm SD; mediana	11.7 \pm 7.2; 10.5	10.7 \pm 6.6; 9	12.0 \pm 7.5; 12	0.482	
Caratteristiche sierologiche					
Anti-Ro/SSA positivi, n (%)	95/100 (95%)	26/29 (89.6%)	69/71 (97.2%)	0.145	
Anti-La/SSB positivi, n (%)	52/100 (52%)	8/29 (27.6%)	44/71 (62.0%)	0.002	4.3 (1.7-11)
Fattore reumatoide positivo, n (%)	59/100 (59%)	10/29 (34.5%)	49/71 (69.0%)	0.002	4.2 (1.7-10.6)
Presenza di componente monoclonale sierica, n (%)	28/100 (28%)	2/29 (6.9%)	26/71 (36.6%)	0.003	7.8 (1.7-35.5)
Riduzione dei livelli del complemento C3 e/o C4, n (%)	24/100 (24%)	5/29 (17.2%)	19/71 (26.8%)	0.44	
Presenza di crioglobuline sieriche, n (%)	13/100 (13%)	1/29 (3.4%)	12/71 (16.9%)	0.10	
Caratteristiche cliniche					
Biopsia labiale con focus score \geq 1, n (%)	37/49 (75.5%)	8/15 (53.3%)	29/34 (85.3%)	0.029	5.1 (1.3-20.3)
Scialometria non stimolata $<$ 1.5 ml/15', n (%)	71/100 (71%)	13/29 (44.8%)	58/71 (81.7%)	<0.001	5.5 (2.1-14.2)
Test di Schirmer I $<$ 5 mm/5', n (%)	78/100 (78%)	22/29 (75.9%)	56/71 (78.9%)	0.793	
ESSDAI, mediana (range)	3 (0-22)	2 (0-18)	4 (0-22)	0.078	
ESSDAI $<$ 5, n (%)	66/100 (66%)	24/29 (82.7%)	42/71 (59.1%)	0.03	3.3 (1.1-9.7)
ESSPRI, media \pm SD; mediana	5.7 \pm 2.1; 6	5.5 \pm 2.1; 5.7	5.8 \pm 2.1; 6	0.470	
PASS, ESSPRI $<$ 5, n (%)	36/100 (36%)	11/29 (37.9%)	25/71 (35.2%)	0.821	
VAS secca orale, media \pm SD; mediana	6.7 \pm 2.7; 7	6 \pm 2.3; 6	7 \pm 2.8; 7	0.08	
VAS secca oculare, media \pm SD; mediana	6.0 \pm 2.6; 6	5.9 \pm 1.5; 6	6.1 \pm 2.9; 7	0.525	

al risultato ecografico: gruppo con SGUS normale, se tutte le ghiandole salivari erano ecograficamente normali (grado 0 o 1), o gruppo con SGUS patologica, se almeno una ghiandola salivare presentava aspetto patologico (grado 2 o 3). Sono state quindi valutate le associazioni tra la SGUS e le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e istopatologiche nei due gruppi.

Risultati. Sono stati valutati 100 pazienti consecutivi con pSS, l'età media (\pm SD) era di 60.9 ± 12.0 anni, la durata media (\pm SD) di malattia era di 11.7 ± 7.2 anni. Ventinove su 100 (29%) pazienti avevano una SGUS normale e 71/100 (71%) una SGUS patologica sia applicando lo score di De Vita et al. sia applicando lo score OMERACT. Una SGUS normale era associata in modo significativo all'assenza di anticorpi anti-La/SSB ($p < 0.001$) e a una normale scialometria non stimolata ($p = 0.02$) sia all'analisi univariata sia alla multivariata. All'analisi univariata inoltre, una SGUS normale era associata significativamente anche all'assenza del fattore reumatoide ($p = 0.002$) e della componente monoclonale sierica ($p = 0.003$),

a una bassa attività di malattia (ESSDAI < 5 , $p = 0.03$) e a una biopsia delle ghiandole salivari minori negativa ($p = 0.029$) (Tabella I). È noto da dati di letteratura che questi parametri riflettono un fenotipo di malattia più lieve e a minor rischio di sviluppo di linfoma.

Conclusioni. I risultati di questo studio supportano l'uso della SGUS nella gestione della pSS, in quanto la SGUS ha permesso di stratificare i pazienti con diverso pattern ecografico e diverso fenotipo di malattia, che richiedono quindi un diverso follow-up. Inoltre, poiché i due score fornivano risultati sovrapponibili, questo studio supporta il fatto che i dati di molti lavori sulla SGUS nella pSS pubblicati in letteratura negli ultimi 25 anni, utilizzando differenti score ecografici tutti principalmente basati sulla disomogeneità parenchimale, possano avere una variabilità minore rispetto all'atteso.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Ecografia ghiandole salivari, Follow-up.*

THE SCORING METHOD EMPLOYED FOR SALIVARY GLAND ULTRASOUND IN SJÖGREN'S SYNDROME AFFECTS THE DISTRIBUTION OF DAMAGED GLANDS P181

G. Cafaro, E. Bartoloni Bocci, R. Bursi, A.F. Bonifacio, I. Riccucci, E. Marcucci, R. Gerli, C. Perricone
Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia

Objectives. Ultrasound (US) of salivary glands (SGs) is a commonly used imaging technique in patients with Sjögren's syndrome (SS). Extensive evidence shows that US is sensitive and specific in detecting alterations of SGs commonly found in SS. Among the wide range of US alterations that characterise SGs in SS are glandular size, parenchymal homogeneity, echogenicity, glandular borders, presence of hypoechoic areas, hyperechoic bands expressing fibro-fatty degeneration. A number of scoring methods has been proposed and validated so far and most studies showed that sensitivity and specificity is quite similar among them.

Our objective was to show how different scoring methods affects the distribution of SGs evaluated by US among the score levels.

Materials and Methods. One hundred three images of SGs from 26 SS patients were blindly and randomly scored using four different methods (De Vita, Salaffi, Milic, OMERACT). All the scores were then normalised on a 0-1 scale. Friedman test and Durbin-Conover test were used to compare the four groups.

Results. Table I shows the distribution of the samples by score for each of the four methods. A significant difference among the four methods was found ($\chi^2=19.5$, $p<0.001$). At post-hoc analysis, a significant difference was found between Milic and Salaffi ($p<0.001$), De Vita ($p=0.006$) and OMERACT ($p<0.001$). No differences in distribution were found among De Vita, Salaffi and OMERACT scores.

Conclusions. To our knowledge, no data are currently available on how each method influences the distribution of the examined SGs among the score levels. The De Vita, Salaffi, Milic and OMERACT scores differ significantly in terms of evaluated parameters. The Salaffi method is the most detailed of the four, evaluating all the above mentioned features. The De Vita and OMERACT both consider glandular homogeneity and the presence of hypoechoic areas, though De Vita includes the evaluation of hyperechoic bands too. Milic score is only based on glandular homogeneity. Our data show that the scores assigned to SGs according to Milic differ significantly from the other three methods. While a minority of glands are scored with the highest degree of damage by De Vita (8.7%) and OMERACT (4.9%), 19.4% of glands evaluated by Milic method are classified as severely damaged. A possible explanation for this finding is that the absence of a detailed evaluation of multiple features characterising SGs in SS may lead to an overestimation of glandular damage.

In conclusion, although most SGUS grading systems employed in SS are very similar in terms of sensitivity and specificity, adopting different scores can result in significant differences in grading the severity of SGs involvement. More specifically, we found that Milic tends to overestimate damage compared to De Vita, OMERACT and Salaffi methods.

Keywords: Salivary glands, Ultrasound, Scoring methods.

	0	1	2	3	4
De Vita	35 (34%)	20 (19.4%)	39 (37.9%)	9 (8.7%)	
Milic	28 (27.2%)	25 (24.3%)	30 (29.1%)	20 (19.4%)	
OMERACT	34 (33%)	38 (36.9%)	26 (25.2%)	5 (4.9%)	
Salaffi	28 (27.2%)	32 (31.1%)	13 (12.6%)	16 (15.5%)	14 (13.6%)

RUOLO DELLE IRREGOLARITÀ DELLA LINEA PLEURICA (PI-US) NELLA VALUTAZIONE DELL'IMPEGNO POLMONARE IN CORSO DI SINDROME DI SJÖGREN

P182

F. Ferro¹, E. Elefante^{1,2}, G. Governato¹, G. Fulvio¹, G. Sambataro³, A. Delle Sedie¹, A. Bulleri⁴, M. Mosca¹, C. Baldini¹

¹U.O. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena; ³Centro di Riferimento per le Malattie Rare del Polmone, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Catania; ⁴U.O. di Radiodiagnostica, Università di Pisa

Scopo del lavoro. L'impegno polmonare nei pazienti con sindrome di Sjögren primitiva (pSS) è associato ad un maggiore rischio di morbilità e mortalità. Tuttavia, la diagnosi precoce dell'interessamento polmonare nei pazienti con pSS è ostacolata dalla eterogeneità dei quadri clinici e di imaging e dalla presenza di una lunga fase preclinica.

Negli ultimi anni l'ecografia polmonare si è dimostrata utile per la diagnosi non invasiva dell'interstiziopatia polmonare (ILD) primitiva e secondaria. Scopo dello studio è stato quello di esplorare il ruolo delle PI-US nella diagnosi di impegno polmonare in corso di pSS e valutare la correlazione degli score ecografici con gli score HRCT e i parametri spirometrici.

Metodi. Sono stati arruolati pazienti con diagnosi di pSS (criteri ACR/EULAR 2016), afferenti alla UO di Reumatologia di Pisa tra gennaio 2016 e dicembre 2018. Lo studio ha previsto due fasi: nella prima, sono stati inclusi pazienti con ILD conclamata, sottoposti a HRCT e spirometria entro 2 mesi dall'arruolamento. Nella seconda, la valutazione ecografica è stata estesa a pazienti senza ILD nota che avessero eseguito una TC per altre indicazioni. L'esame ecografico è stato eseguito da un operatore esperto, con sonda lineare di 5 cm ad una frequenza tra 10 e 15 MHz. È stato attribuito uno score semi-quantitativo (da 0 a 2) per il grado di irregolarità della linea pleurica esplorando 2 settori polmonari. Sono stati calcolati score parziali per 6 campi polmonari (postero-inferiori, postero-superiori e anteriori bilateralmente) e score totale; lo score di Warrick è stato utilizzato per quantificare estensione e severità delle ILD.

Risultati. Nella prima fase dello studio, sono stati inclusi 19 pazienti con ILD-pSS (11 NSIP e 8 UIP; F:M=15:4) con età media di 73,2±8,4 anni. Gli score PI-US totale e postero-inferiore sono risultati correlare fortemente con lo score di Warrick ($r=0,809$ e $r=0,854$) e con i parametri spirometrici (FVC: $r=-0,885$; DLCO: $r=-0,951$ e FVC: $r=-0,883$; DLCO: $r=-0,905$, rispettivamente).

Nella seconda fase, sono stati inclusi 42 pazienti non sospetti per impegno polmonare; tra questi l'esame TC ha identificato 4 pazienti con ILD (non nota) e 22 pazienti con alterazioni polmonari non-ILD pSS-correlate. Gli score PI-US totale e parziale postero-inferiore sono risultati significativamente più alti nei pazienti con ILD di nuova diagnosi rispetto ai pazienti con TC negativa ($p<0,001$). Inoltre, lo score postero-inferiore medio è risultato significativamente più alto nei pazienti con alterazioni TC polmonari non-ILD rispetto ai pazienti con TC negativa ($p<0,05$).

Conclusioni. La valutazione delle PI-US può rappresentare un metodo valido per la diagnosi dell'impegno polmonare, ILD e non-ILD, in corso di pSS anche nei pazienti asintomatici. L'esame ecografico limitato ai soli campi postero-inferiori mantiene una buona accuratezza diagnostica, risultando quindi particolarmente utile nella pratica clinica.

Keywords: Interstiziopatia polmonare, Ecografia polmonare, Sindrome di Sjögren.

FATTORI PREDITTIVI DELLA REMISSIONE NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE **P183****T. Vojinovic¹, I. Cavazzana¹, X. Gjoni^{1,2}, M. Fredi^{1,2}, F. Franceschini^{1,2}**¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Scopo dello Studio. Le miopatie infiammatorie idiopatiche (IIM) sono un gruppo ampio ed eterogeneo di malattie autoimmuni sistemiche, caratterizzate da progressiva debolezza muscolare, infiltrato infiammatorio della muscolatura scheletrica, manifestazioni extra-muscolari e autoanticorpi circolanti. Il raggiungimento di un miglioramento clinico significativo (low disease activity) o la remissione nei pazienti con IIM risulta difficile, data la grande variabilità di presentazione clinica. L'obiettivo dello studio era di definire la frequenza di remissione stabile in una casistica monocentrica e identificare eventuali parametri predittivi la remissione, con o senza terapia.

Metodi. Analizzando retrospettivamente le cartelle cliniche, includenti dati demografici, clinici e laboratoristici, così come la terapia somministrata, sono stati inclusi 151 pazienti seguiti per >1 anno fino a dicembre 2019. La remissione è stata definita come assenza di evidenza clinica e sierologica di attività di malattia per un periodo continuativo 6 mesi con o senza terapia in corso. La remissione del coinvolgimento cutaneo è stata definita come assenza di rash cutaneo, papule di Gottron, eritema e rash eliotropo, mentre, per quanto riguarda il coinvolgimento polmonare (ILD), la remissione viene definita come la non necessità di modifica della terapia immunosoppressiva durante il follow-up. La remissione della miosite è stata definita come la conservazione della forza muscolare e la normalità degli enzimi muscolari.

Risultati. 89 (58.9%) dei pazienti inclusi nella nostra coor-

te soddisfacevano i criteri stabiliti per la remissione clinica, cioè caratterizzati da assenza di manifestazioni cutanee, assenza di miosite attiva e stabilità del quadro di ILD. Analizzando i parametri clinici e sierologici emerge che i seguenti parametri sono associati con il mancato raggiungimento della remissione clinica: le forme di IIM overlap (7.9% vs 27.4%; p:0.003; OR:0.22), le IIM associate a neoplasie (CAM) (7.8% vs 19.35%; p:0.046; OR:0.3), gli anticorpi anti Ku (2% vs 19.35%; p:0.01; OR:0.085) e poliartrite (11.2% vs 24.19%; p:0.045; OR:0.397) all'esordio.

Una remissione persistente (oltre 1 anno) è stata individuata in 79 pazienti (88.7%): 3 pazienti hanno avuto una recidiva di malattia (3.3%), dopo 81, 80 e 19 mesi di remissione, una miosite relapsing/remitting è stata osservata in 7 pazienti (7.8%), in assenza di evidenti trigger per il relapse.

Analizzando 83 pazienti in remissione in terapia (93.3%) e 6 pazienti in remissione drug-free (6.7%), non sono emerse differenze significative tra i due gruppi, tranne l'età precoce all'esordio (p: 0.0002) nei pazienti in remissione drug-free.

Conclusioni. La remissione sostenuta viene raggiunta in circa metà dei pazienti IIM. La presenza di anticorpi anti Ku e la poliartrite all'esordio riducono la probabilità di remissione sostenuta. L'età precoce alla diagnosi rappresenta un parametro predittivo per la remissione sostenuta drug-free di lunga durata.

Keywords: Miositi, Remissione, Fattori predittivi.

BIOPSIA ECOGUIDATA VERSUS BIOPSIA CHIRURGICA DELLE GHIANDOLE SALIVARI MAGGIORI NELLA SINDROME DI SJÖGREN: UN NUOVO APPROCCIO DIAGNOSTICO PER LA TUMEFAZIONE PERSISTENTE

P184

S. Zandonella Callegher¹, A. Zabotti¹, M. Lorenzon², E. Pegolo³, C. Anne Scott³, A. Tel⁴, I. Giovannini¹, M. Robiony⁴, C. Di Loreto³, C. Zuiani², S. De Vita¹

¹Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine;

²Istituto di Radiologia, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; ³Istituto di Anatomia Patologica, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine; ⁴Chirurgia Maxillo-Facciale, Dipartimento di Area Medica, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Scopo del lavoro. Lo scopo del lavoro era valutare prospetticamente l'accuratezza diagnostica e la sicurezza della biopsia ecoguidata (US-guided CNB) delle ghiandole salivari (GS) maggiori in pazienti affetti da sindrome di Sjögren primaria (pSS) con tumefazione persistente (>2 mesi) delle GS, e confrontarla con la biopsia chirurgica tradizionale.

Materiali e Metodi. Pazienti affetti da pSS con tumefazione persistente delle GS maggiori sono stati prospetticamente sottoposti a US-guided CNB (casi), la biopsia veniva eseguita

nella regione ecograficamente più sospetta per linfoma. Sono stati retrospettivamente valutati pazienti affetti da pSS con GS maggiori persistentemente tumefatte, che erano stati sottoposti a biopsia chirurgica tradizionale (controlli), la biopsia era stata eseguita sempre nella medesima regione parotideea, ritenuta la più sicura. I due gruppi sono stati confrontati per adeguatezza del materiale ottenuto per l'indagine istologica, diagnosi patologica finale e complicanze legate alla procedura.

Risultati. Tredici casi sono stati sottoposti a US-guided CNB:

Tabella I - Diagnosi istologiche nei pazienti sottoposti a biopsia ecoguidata e a biopsia chirurgica tradizionale.

	Biopsia ecoguidata (n=13)	Biopsia chirurgica tradizionale (n=12) *
MZL-MALT	5/13 (38.5%)	4/12 (33.3%)
Sialoadenite linfoepiteliale	1/13 (7.7%)	2/12 (16.7%)
Lesioni linfoproliferativa di incerto significato		4/12 (33.3%)
Sialoadenite granulomataosa compatibile con sarcoidosi	1/13 (7.7%)	
Malattia IgG4-correlata	1/13 (7.7%)	
Sialoadenite cronica sclerosante	1/13 (7.7%)	
Sialoadenite cronica diffusa	1/13 (7.7%)	
Miscellanea	3/13 (23.1%) infiltrato infiammatorio focale cronico	1/12 (8.3%) metaplasia adiposa 1/12 (8.3%) flogosi linfocitaria mista con granulomi

*In un paziente il materiale raccolto non era sufficiente per l'indagine istologica.

Tabella II - Complicanze legate alla procedura nei casi e nei controlli. Le complicanze sono state valutate mediante controllo clinico e questionario sottoposto al paziente, 2 settimane dopo la procedura.

	Biopsia ecoguidata (n=13)	Biopsia chirurgica tradizionale (n=13)
Pazienti che hanno riportato complicanze, n (%)	6/13 (46.1%)	12/13 (92.3%)
Complicanze transitorie (<12 settimane)		
Tumefazione in sede di biopsia, n	1	6
Ematoma, n	0	0
Sanguinamento, n	0	0
Dolore locale, n	5	8
Infezione locale, n	0	0
Anaestesia paraestesia, n	0	0
Sialoceles o fistole	0	0
Complicanze persistenti (>12 settimane)		
	0	2 casi di parestesie persistenti

in 9/13 è stata eseguita biopsia della parotide, in 4/13 della sottomandibolare. In tutti i casi il materiale ottenuto era sufficiente per l'indagine istologica e la diagnosi finale era di: linfoma della zona marginale tipo tessuto linfoide associato alle mucose (MZL-MALT) in 5/13 (38.5%), sialoadenite linfoepiteliale in 1/13 (7.7%), altre sialoadeniti (granulomatosa compatibile con sarcoidosi, malattia IgG4-correlata, cronica sclerosante e cronica diffusa) in 4/13 (30.7%), e altre lesioni in 3/13 (23.1%) (Tabella I). Tredici controlli erano stati sottoposti a biopsia chirurgica parotidea. In un paziente il materiale raccolto non era sufficiente per l'indagine istologica, negli altri la diagnosi finale era di: linfoma MZL-MALT in 4/12 (33.3%), sialoadenite linfoepiteliale in 2/12 (16.7%), lesione linfoproliferativa di incerto significato in 4/12 (33.3%) e altre lesioni in 2/12 (16.7%) (Tabella I). Complicanze transitorie sono state riportate in 6/13 (46.1%) casi, mentre in 12/13 (92.3%) controlli si sono verificate 2 complicanze persistenti e 14 transitorie (Tabella II).

Conclusioni. In questo studio la US-guided CNB ha dimostrato di essere uno strumento diagnostico accurato e sicuro in

pazienti con pSS e tumefazione persistente delle GS sospetta per linfoma. Si tratta del primo studio prospettico in cui la US-guided CNB è stata confrontata con la biopsia tradizionale chirurgica in questa patologia, e in cui la US-guided CNB è stata eseguita prospetticamente a livello delle sottomandibolari in pazienti con pSS.

I principali vantaggi della US-guided CNB delle GS rispetto alla biopsia chirurgica sono:

- 1) poter indirizzare la biopsia alla regione ecograficamente più sospetta, cosa che ha permesso un'accuratezza diagnostica maggiore (con la biopsia chirurgica sono stati riportati 1 caso di materiale diagnostico inadeguato e 4 casi di lesione linfoproliferativa di incerto significato);
- 2) la sicurezza;
- 3) la possibile maggiore diffusione della procedura in futuro.

La diagnosi di lesioni "alternative" sottolinea ulteriormente l'importanza di biopsiare una tumefazione persistente delle GS.

Keywords: *Sindrome di Sjögren, Istopatologia, Biopsia ecoguidata.*

FATTORI PREDITTIVI E PRESENTAZIONE CLINICA DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE

P185

T. Vojinovic¹, I. Cavazzana¹, P. Ceruti², M. Fredi^{1,3}, D. Modina², M. Berlendis², F. Franceschini^{1,3}

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; ²Unità di Pneumologia, ASST Spedali Civili di Brescia;

³Dipartimento di Scienze Cliniche e Sperimentali, Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Le miopatie Infiammatorie Idiopatiche (IIM) sono un gruppo di malattie autoimmuni sistemiche caratterizzate da un'infiammazione muscolare cronica, autoanticorpi miosite-specifici (MSA) e/o miosite-associati (MAA) e un ampio spettro di manifestazioni extra-muscolari.

L'organo più colpito è il polmone, sotto forma di interstiziopatia polmonare idiopatica (ILD). Il coinvolgimento polmonare è descritto nel 5-80% delle miositi.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato retrospettivamente la prevalenza di ILD in una coorte monocentrica di 165 pazienti, seguiti fino a 12/2019. La caratterizzazione degli MSA e MAA è stata condotta con metodica di line-blot e immunoprecipitazione su 92 sieri. La diagnosi di ILD è stata posta con riscontro radiologico alla TC torace. Le immagini TC sono state rivalutate da un unico pneumologo per conferma e definizione dei diversi pattern di ILD: non-specific interstitial pneumonia (NSIP), organizing pneumonia (OP), NSIP/OP overlap, usual interstitial pneumonia-like (UIP), pattern indeterminato per UIP, interstitial lung abnormalities pattern (ILA).

I parametri funzionali, rappresentati da capacità vitale forzata (FVC) e diffusione alveolo-capillare del monossido di carbonio (DLCO) sono stati registrati all'esordio, a 1 e 5 anni dall'esordio.

Risultati. ILD associata a IIM (M-ILD) è stata riscontrata in 52 pazienti: 46% con diagnosi di sindrome da antisintetasi (ARS), 21% con polimiosite (PM), 19% con dermatomiosite (DM) e 13% con diagnosi di overlap. I pazienti M-ILD

presentavano un pattern NSIP nel 32%, UIP nel 13%, OP nel 19%, NSIP/OP nel 8%, un pattern indeterminato per UIP nel 19% e ILA nel 8% dei casi. 85% della nostra casistica erano non fumatori e 69% è esordito con dispnea.

Parametri predittivi all'esordio per lo sviluppo di M-ILD all'analisi univariata e multivariata sono riportati in tabella I.

Diagnosi di ILD è stata posta nel 90% dei pazienti entro il primo anno dalla diagnosi di IIM (early onset ILD) ed era associata alla dispnea acuta nel 70% dei casi, mentre un esordio tardivo (dopo 12 mesi dall'esordio della IIM) era più associato a tosse stizzosa (60% dei casi) e anti-Ku (p:0.048).

Non sono state riscontrate differenze significative tra diversi pattern TC e dati demografici, clinici, sierologici. I pazienti con NSIP presentavano all'esordio una maggior riduzione di FVC (p:0.02) e DLCO (p:0.0004) rispetto a UIP. Durante il follow-up, non è stata rilevata nessuna differenza di andamento di FVC e DLCO tra i due pattern.

Conclusioni. ILD insorge in circa un terzo dei pazienti IIM, più frequentemente nelle ARS. La dispnea all'esordio e la presenza di anticorpi anti-Ro52 predicono lo sviluppo di ILD. Nella maggior parte dei casi, ILD insorge entro il primo anno di malattia, con un pattern NSIP in 1/3 dei casi. Nonostante la elevata frequenza e la rapidità di insorgenza delle ILD nelle IIM, nella maggior parte dei pazienti i parametri funzionali si mantengono stabili nel tempo.

Keywords: Miositi, ILD, fattori predittivi.

Tabella I - Fattori predittivi all'esordio per lo sviluppo di M-ILD.

	M-ILD n 52 (%)	No M-ILD n 113 (%)	p	OR
Sindrome da antisintetasi (ARS)	24 (46.15)	7 (6.2)	<0.0001	12.98 (5.074-33.204)
Anti Jo-1	23 (44.2)	14 (12.39)	<0.0001	5.6 (2.56-12.26)
Anti MDA-5*	4 (17.4)	2 (2.89)	0.033	7.05 (1.19-41.49)
Anti Ro52*	13 (56.52)	17 (24.64)	0.0009	3.97 (1.48-10.7) [§]
Mani da meccanico	23 (44.23)	8 (7.1)	<0.0001	10.4 (4.22-25.69)
Artrite	22 (42.31)	25 (22.12)	0.01	2.58 (1.27-5.235)
Poliartrite	16 (30.77)	10 (8.85)	0.001	4.58 (1.905-11)
Dispnea	46 (88.46)	50 (44.25)	<0.0001	9.66 (3.8-24.4) [§]
Creatinfosfochinasi (CPK)**	1375.34 ± 1703.54	4186.009 ± 6360.1	0.0001	----
Aspartato transaminasi (AST)**	89.52 ± 85.7	178.39 ± 250.06	0.014	----

*Valori sono stati calcolati su 23 pazienti M-ILD e 69 pazienti no M-ILD; **valori sono riportati come media ± deviazione standard; §la significatività del parametro è confermata anche all'analisi multivariata p: 0.0026; §la significatività del parametro è confermata anche all'analisi multivariata p: 0.015.

IMPATTO DELLA FIBROMIALGIA SULLE CARATTERISTICHE DI MALATTIA E SULL'HABITUS PSICOLOGICO DEI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN E VICEVERSA: STUDIO OSSERVAZIONALE TRASVERSALE

P186

A. Capacci¹, P. Rubortone², F. Melpignano², S. Perniola¹, M.R. Gigante¹, B. Tolusso¹, S. Alivernini^{1,2}, E. Gremese^{1,2}

¹Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ²Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. La Sindrome di Sjögren (SS) è definita come un'esocrinopatia autoimmune, le cui principali caratteristiche sono la xerostomia e la xeroftalmia. I sintomi, tuttavia, possono interessare diversi apparati, determinando una notevole eterogeneità di manifestazioni. Astenia e dolore sono frequentemente presenti nei pazienti con SS primaria e la Fibromialgia è una condizione che spesso si associa alle patologie croniche. **Obiettivi.** Lo scopo dello studio è valutare l'impatto della Fibromialgia nei pazienti affetti da Sindrome di Sjögren in termini di caratteristiche cliniche e attività di malattia.

Metodi. 50 pazienti affetti da SS sono stati arruolati nello studio (sesso femminile: 100%; età: 53.7±13.2 anni; durata di malattia: 8.7±5.3 anni), di cui 25 (50.0%) con associata Fibromialgia (gruppo SS/Fibro) e 25 (50.0%) con SS primaria non affetti da Fibromialgia (gruppo SS). 36 pazienti con Fibromialgia primaria sono stati valutati come gruppo di controllo (gruppo Fibro). Sono stati raccolti dati demografici, relativi al livello d'istruzione, allo stile di vita, oltre ai parametri clinici di ciascun paziente. La diagnosi di SS è stata validata con i criteri classificativi dell'American College of Rheumatology (ACR) (1), la Fibromialgia è stata diagnosticata con i criteri definiti dall'ACR (2). Inoltre, ad ogni paziente con Fibromialgia, con o senza sovrapposta SS, è stato chiesto di compilare un questionario (Italian-FIQR) per valutare l'impatto della Fibromialgia su diversi domini, sia fisici che psicologici.

Risultati. Non sono emerse differenze significative riguardo i dati demografici e le caratteristiche di stile di vita compa-

rando i diversi gruppi (gruppo SS, gruppo Fibro, gruppo SS/Fibro). Considerando i diversi coinvolgimenti d'organo, nel gruppo SS/Fibro si è osservata una maggiore presenza di artralgie (100.0%) rispetto al gruppo SS (76.0% p=0.02), nonostante una percentuale sovrapponibile di pazienti con evidenza clinica di artrite-sinovite nei due gruppi (12.0% in entrambi i gruppi, p=1.00). Inoltre, il gruppo SS/Fibro presentava un ESSDAI significativamente minore (2.8±1.7) e un più elevato punteggio ESSPRI (7.0±0.9) rispetto al gruppo SS (ESSDAI: 7.5±3.7 p<0.001 and ESSPRI: 5.2±1.4, p<0.001). Infine, analizzando la distribuzione differenziale dei punteggi individuali dei domini fisici e psicologici dell'Italian-FIQR, non sono emerse differenze tra il gruppo SS/Fibro e il gruppo Fibro (p>0.05 per tutte le 21 domande).

Conclusioni. I parametri soggettivi (ad esempio problemi articolari) sono condizionati dalla sovrapposta presenza di Fibromialgia nei pazienti con SS, mentre non c'è evidenza di alterazione nei domini fisici e psicologici della Fibromialgia nei pazienti con sovrapposta SS, benché l'attività di malattia sia maggiore nei pazienti con SS senza Fibromialgia.

Bibliografia

1. Shiboski SC, et al. Arthritis Care Res. 2012.
2. Wolf F, et al. Arthritis Rheum. 1990.

Keywords: Sindrome di Sjögren, Fibromialgia, Psicologia.

STUDIO DI UNA AMPIA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA SINDROME DI SJÖGREN ANTI-RO/SSA POSITIVI: ANALISI DEL SIGNIFICATO DELLA POSITIVITÀ BLOPTICA DELLE GHIANDOLE SALIVARI

P187

R. Bursi¹, G. Cafaro¹, C. Perricone¹, C. Baldini², L. Quartuccio³, R. Priori⁴, F. Carubbi⁵, A. Alunno¹, S. De Vita³, R. Giacomelli⁶, R. Gerli¹, E. Bartoloni Bocci¹

¹Sezione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Perugia; ²Unità Operativa di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ³Clinica di Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche e Biologiche, Università degli Studi di Udine; ⁴Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna e Specialità Mediche, University di Roma La Sapienza, Roma; ⁵Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche Applicate e Biotecnologiche, Università degli Studi dell'Aquila; ⁶U.O.C. di Immuno Reumatologia, Facoltà Dipartimentale di Medicina, Università Campus Biomedico, Roma

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento delle ghiandole salivari (GS) rappresenta una delle principali caratteristiche cliniche e istopatologiche della sindrome di Sjögren (SS). Dal punto di vista istologico si caratterizza per la presenza di un infiltrato linfocitario focale che può talvolta organizzarsi nella formazione di centri germinativi ectopici. La biopsia delle GS minori è una tecnica utilizzata routinariamente al fine di identificare e quantificare l'infiltrato linfocitario, considerato significativo con un focus score (FS) - il numero di infiltrati con almeno 50 linfociti per 4 mm² di tessuto - >1. Insieme alla presenza di auto-anticorpi anti-Ro/SSA circolanti, la positività della biopsia delle GS minori è inclusa in tutti i criteri classificativi per la SS ed è necessaria la presenza di almeno uno dei due parametri affinché i criteri classificativi siano rispettati. È stato ampiamente dimostrato che i pazienti con un più intenso infiltrato infiammatorio ghiandolare presentino una malattia più attiva con maggiore rischio di sviluppare complicanze linfoproliferative.

L'obiettivo del presente studio è valutare se la positività della biopsia delle GS minori in associazione alla presenza di anticorpi anti-Ro/SSA, rispetto alla sola positività auto-anticorpale, caratterizzi un differente fenotipo immunologico di malattia.

Pazienti e Metodi. Sono stati retrospettivamente analizzati i dati laboratoristici di una coorte di 638 pazienti con SS primaria classificata secondo i criteri AECG positivi per anti-Ro/SSA. I pazienti sono stati suddivisi in due gruppi in base alla positività della biopsia delle GS minori. Si è proceduto alla va-

lutazione dei seguenti parametri sierologici e immunologici: anti-La/SSB, ipergammaglobulinemia, ipocomplementemia, leucopenia e presenza di fattore reumatoide (FR). L'analisi è stata effettuata utilizzando il test di Yates o di Fisher, in base alla distribuzione dei dati ottenuta. In seguito a correzione di Bonferroni sono considerate significative le differenze con $p < 0,01$.

Risultati. Dei pazienti analizzati, 600 (94%) presentavano biopsia delle GS minori positiva e 38 (6%) negativa. I due gruppi non differivano per età, genere e durata di malattia.

Non sono emerse differenze significative tra i due gruppi relativamente alla prevalenza di anti-La/SSB, ipergammaglobulinemia, ipocomplementemia, e fattore reumatoide (FR). È tuttavia emersa una prevalenza significativamente maggiore di leucopenia nei soggetti con biopsia positiva rispetto al gruppo con biopsia negativa (29,7% vs 10,5%, $p=0,009$) (Tabella).

Conclusioni. I risultati del presente studio confermano la stretta associazione tra leucopenia e l'interessamento infiammatorio delle GS nei pazienti affetti da SS. Alla base di tale associazione si potrebbe ipotizzare un coinvolgimento dell'interferone di tipo I, di cui è noto un ruolo importante nella patogenesi della malattia, la cui espressione è frequentemente aumentata nel parenchima ghiandolare di tali pazienti e responsabile di un incremento dell'apoptosi di linfociti e neutrofili. Tale dato potrebbe contribuire alla peggiore prognosi dei pazienti con biopsia delle GS positiva.

Keywords: Salivary gland biopsy, Anti-Ro/SSA, Leucopenia.

	Biopsia GS positiva n = 600	Biopsia GS negativa n = 38	p
Anti-La/SSB+ (%)	281 (47%)	14 (37%)	0,303
Ipergammaglobulinemia (%)	356 (59%)	23 (60.5%)	1,000
Ipocomplementemia C3/C4 (%)	134 (22%)	6 (16%)	0,457
Leucopenia (%)	178 (30%)	4 (10.5%)	0,009
Fattore reumatoide+ (%)	372 (62%)	16 (42%)	0,024

IL RITUXIMAB NELLE MIOPATIE INFIAMMATORIE IDIOPATICHE: ANALISI DELL'EFFICACIA E DELLA SICUREZZA DELL'UTILIZZO OFF-LABEL ED INDIVIDUALIZZATO DELL'ANTICORPO MONOCLONALE ANTI-CD20 IN UNA COORTE MONOCENTRICA

P188

E. Treppo, L. Quartuccio, A. Sonaglia, S. De Vita

ASUFC - Clinica di Reumatologia, Udine

Analisi retrospettiva di efficacia e sicurezza del trattamento off-label con Rituximab (RTX) in una coorte monocentrica di pazienti affetti da miopatia infiammatoria idiopatica (IIM). Nello studio sono stati inclusi 17 pazienti affetti da IIM trattati con RTX (2011-2020).

L'analisi ha riguardato 17 pazienti (12 femmine, 5 maschi; età media all'esordio: 51.4 ± 11.6 anni) affetti da IIM (11/17 [64,7%] dermatomiositi, 6/17 [35,3%] sindrome da anticorpi antisintetasi) e trattati con RTX. Tale trattamento è stato istituito in caso di recidiva o controllo sub-ottimale di malattia (12/17 [70,6%] pazienti), malattia refrattaria a prima linea di terapia (2/17 [11,8%]), presenza di comorbidità (2/17 [11,8%]) e giovane età (1/17 [5,9%]). Le comorbidità includevano un pregresso NHL e una importante politerapia domiciliare. Sono stati utilizzati due schemi di induzione: 1000 mg di RTX EV al tempo 0 e +2 settimane in 15/17 (88,2%) pazienti e 375mg/m² di RTX EV settimanali per 4 settimane in 2/17 (11,8%) pazienti. Tre quarti dei pazienti (13/17 [76,5%]) ha ricevuto una induzione prolungata individualizzata con successive dosi di RTX (1000 mg o 1000 mg x2) dai 6 ai 12 mesi successivi il primo trattamento; la metà dei pazienti (9/17 [52,9%]) ha ricevuto successivamente un mantenimento individualizzato con dosi di 500 mg, 1.000 mg o 1.000 mg x2, ad intervalli di 6-12 mesi in base alla sintomatologia clinica (mediana di trattamento 18 mesi [IQ 25-75, 12-30]). Si è cercato di minimizzare, simultaneamente all'uso del RTX, l'uso concomitante di corticosteroidi. Sono stati registrati eventi avversi in 3/17 (17,6%) pazienti (1 infezione respiratoria, 2 riattivazioni lievi

del VZV). Gli eventi avversi non erano correlati alla numerosità delle somministrazioni del farmaco nel tempo, bensì sono manifestati già alla prima somministrazione.

All'ultima valutazione clinica (mediana di 36 mesi [IQ 25-75, 27-93] di follow-up), tutti i pazienti erano in terapia di mantenimento con uno o più immunosoppressori (8/17 [47,1%] ciclosporina, 4/17 [23,5%] methotrexate, 3/17 [17,6%] tacrolimus, 3/17 [17,6%] RTX, 2/17 [11,8%] immunoglobuline) e meno della metà (7/17 [41,2%]) assumeva ancora una bassa dose di steroide (media $4,3 \pm 1,2$).

Il RTX rappresenta un indiscusso caposaldo terapeutico nelle malattie reumatologiche. Il suo profilo di tollerabilità e sicurezza ne ha esteso l'utilizzo off-label anche nelle IIM, ed in particolare la dermatomiosite. Il concetto di individualizzare il trattamento con RTX sulla base delle condizioni cliniche, delle comorbidità e della severità di malattia del paziente, è cruciale nella nostra Clinica. Ulteriore vantaggio è l'effetto steroide-risparmiatore.

Le indicazioni a RTX nelle IIM sono:

- 1) la terapia ab inizio quando l'uso ridotto dello steroide sia rilevante ed in caso di impossibilità a ridurre significativamente lo steroide dopo terapia con di induzione con IVIG;
- 2) possibili ricadute, refrattarietà ai tradizionali DMARDs e impegno severo di malattia;
- 3) anche nel mantenimento, per limitare o sospendere lo steroide, o inefficacia/controindicazione di altre terapie.

Keywords: Rituximab, Off label, Miositi.

TRIPLICE TERAPIA NELLA MIOSITE INDOTTA DA STATINE: RAPIDITÀ, EFFICACIA E SICUREZZA DELLA TERAPIA COMBINATA CON IMMUNOGLOBULINE, METHOTREXATE E GLUCOCORTICOIDI

P189

E. Treppo¹, M. Infantino², M. Benucci³, V. Ravagnani⁴, B. Palterer⁵, M. Grandis⁶, M. Fabris⁷, P. Tomietto⁸, M. Manfredi², A. Sonaglia¹, M.G. Giudizi⁹, F. Ligobbi³, D. Cammelli⁵, P. Parronchi⁵, S. De Vita¹, L. Quartuccio¹

¹ASUFC - Clinica Reumatologia, Udine; ²Unità di Allergologia e Immunologia, Dipartimento di Medicina di Laboratorio, San Giovanni di Dio, Firenze; ³Unità di Reumatologia, Dipartimento di Medicina, San Giovanni di Dio, Firenze; ⁴Unità di Reumatologia, Mantova; ⁵Unità di Allergologia e Immunologia, Firenze; ⁶Dipartimento di Neuroscienze (DINOEMI), San Martino IRCCS, Genova; ⁷ASUFC - Dipartimento di Medicina di Laboratorio, Udine; ⁸Unità di Reumatologia, Università di Trieste; ⁹Università di Firenze

Scopo. Analisi retrospettiva dell'efficacia clinica e della sicurezza di una tripla terapia con immunoglobuline (IVIG), methotrexate (MTX) e glucocorticoidi (GC) in una coorte multicentrica di pazienti affetti da miosite indotta da statine, con documentata positività anti-3-idrossi-3-metilglutaril-coenzima A reduttasi (HMGCoAred).

Materiali e Metodi. Nello studio sono stati inclusi 16 pazienti consecutivi appartenenti a 6 diversi centri italiani specializzati, a cui è stata posta diagnosi di miosite indotta da statine HMGCored-positiva a partire dal 1° gennaio 2007 al 31 dicembre 2019. Si è definita remissione persistente di malattia come l'assenza di sintomi clinici e segni laboratoristici di malattia in un intervallo di tempo maggiore o uguale ai 6 mesi.

Risultati. L'analisi ha riguardato 16 pazienti (9 maschi, 7 femmine) con un'età media all'esordio di malattia di 72.4±10.3 anni. 13/16 (81,3%) pazienti avevano assunto precedente terapia con statine (1/13 riso rosso), mentre in 3/16 (18,7%) pazienti non vi era stata esposizione. La tripla terapia, con combinazione tra IVIG, MTX e GC, è stata scelta ab initio in 11/16 (68,8%) pazienti. Tra i restanti soggetti (5/16), 4 hanno ricevuto una duplice terapia con IVIG e GC [2/16 (12,5%)] o una terapia con soli GC [2/16 (12,5%)], mentre il paziente precedentemente esposto al riso rosso ha ottenuto la remissione con la sola sospensione dell'alimento.

Tutti i pazienti hanno ottenuto remissione e normalizzazione del CPK entro il mese +24 di follow-up. Dei pazienti trattati

con tripla o duplice terapia, 9/13 (69,2%) hanno ottenuto la remissione già al mese +6. Degli 11 pazienti trattati con tripla terapia, 8/11 (72,7%) hanno sospeso i GC con una durata di esposizione mediana di 15 mesi (IQ 25-75, 5,25-15,75).

All'ultima valutazione clinica (mediana 31,5 mesi [IQ 25-25, 18,75-60] di follow-up), tutti i pazienti erano in persistente remissione e 15/16 (96,4%) in terapia di mantenimento: 7/15 (46,7%) assumevano DMARDs; 3/15 (20%) GC, DMARDs e IVIG; 2/15 (13,3%) GC e IVIG, 2/15 (13,3%) solo GC; 1/15 (6,7%) DMARDs e IVIG. 9/16 (56,3%) pazienti non assumevano più GC, tra questi 4/16 (25%) li avevano sospesi già al mese +6. Una ricaduta della malattia durante il follow-up è stata osservata in una minoranza dei casi [3/16 (18,8%)], e sempre durante l'assenza di una terapia di mantenimento. Il ripristino della terapia è risultato efficace in 3/3. Non si sono registrati effetti avversi riferibili alla terapia.

Conclusioni. La miosite indotta da statine è una patologia rara che colpisce tipicamente soggetti anziani. Una tripla terapia con IVIG, MTX e GC permette una rapida remissione clinica con la possibilità di ridurre al minimo l'utilizzo dei GC. Le recidive di malattia non sono frequenti, e possono essere risolte efficacemente rimodulando la terapia. È ipotizzato il ruolo patogenetico degli anticorpi anti-HMGCoAred, il cui titolo pare correlarsi con l'andamento della malattia.

Keywords: Statina, Tripla terapia, Anti-HMGCoAreduttasi.

CARATTERISTICHE E DECORSO CLINICO DELLA SINDROME ANTISINTETASICA IN PAZIENTI CON POSITIVITÀ PER ANTICORPI ANTI-CENTROMERO P190

G. Zanframundo¹, L. Cavagna¹, G. Sambataro², V. Codullo¹, A. Biglia¹, E. Bozzalla Cassione¹, E. Bravi³, S. Scarpatò⁴, M. Fornaro⁵, A. Pesci⁶, P. Tomietto⁷, F. Iannone⁸, M. Matucci-Cerinic⁸, C. Montecucco¹

¹Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia; ²Policlinico Vittorio Emanuele e Università di Catania;

³Ospedale Guglielmo da Saliceto, Piacenza; ⁴Ospedale Mauro Scarlato, Scafati; ⁵Università di Bari; ⁶Università di Milano Bicocca e Ospedale San Gerardo, Monza; ⁷Ospedale Cattinara, Trieste; ⁸Università di Firenze e A.O.U. Careggi, Firenze

La sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASSD) è caratterizzata dalla presenza di anticorpi diretti contro le amminoacil-tRNA sintetasi e dalla triade clinica artrite, miosite, interstiziopatia polmonare (ILD). La ASSD, inoltre, può mostrare caratteristiche cliniche e laboratoristiche in comune con la Sclerosi sistemica (SSc) come ad esempio il fenomeno di Raynaud (RP), la presenza di anticorpi anti-centromero (ACA), considerati specifici per SSc.

Lo scopo del presente lavoro è valutare le caratteristiche cliniche e l'evoluzione di pazienti affetti da sindrome da anticorpi anti-sintetasi (ASSD) con positività per ACA.

Analisi retrospettiva di dati clinici, strumentali e di laboratorio di pazienti con ASSD ed ACA positività (ACA+). I pazienti sono stati identificati in una coorte multicentrica e abbinati casualmente 1:1 per sesso, età, durata della malattia e positività anticorpale con un gruppo di ASSD negativi per ACA (ACA-). Sono stati identificati 18 pazienti ACA+ (15 donne, 83%, 15 anti-Jo1, 2 anti-PL7, 1 anti-PL12). Rispetto al gruppo dei pazienti ACA -, non sono state osservate differenze nella presentazione clinica e nell'evoluzione della malattia. Tuttavia, 9 pazienti appartenenti al gruppo ACA+ (50%) hanno soddisfatto i criteri di classificazione ACR/EULAR 2013 per sclerosi sistemica, mentre nel gruppo ACA - solo 1 paziente ha soddisfatto tali criteri (p=0,007) (Tabella 1).

Una sindrome antisintetasi incompleta (mancanza di almeno una manifestazione della triade artrite, interstiziopatia polmonare (ILD) e miosite) è stata osservata in 15 pazienti sia nel gruppo ACA+ che in quello ACA-. Tra questi pazienti, 13 ACA+ e 11 ACA- hanno sviluppato una nuova manifestazione della triade durante il decorso della malattia (p=0,651). Nel gruppo ACA+, è stata osservata l'insorgenza di artrite in 4 pazienti (vs 1, p=0,565), di miosite in 8 (vs 5, p=1), e di ILD in 7 (vs 10, p=1). La prevalenza di forme complete è stata simile tra il gruppo ACA+ e ACA- sia all'inizio della malattia (3 vs 3, 17%, p=1) che all'ultimo follow-up, (10 vs 11, 56% vs 61%, p=1). Inoltre, solo 1 paziente (6%) per ciascun gruppo è morto (p=1).

Le manifestazioni ed il decorso clinico delle ASSD ACA+ ed ACA- appaiono simili tra loro, anche per quei pazienti ACA+ per cui è risultato possibile formulare una diagnosi di sclerosi sistemica. Vista l'elevata prevalenza osservata, nei pazienti ACA+ che manifestino un'artrite o una miosite, la possibilità di ricercare gli anticorpi anti-sintetasi andrebbe considerata, anche quando altre diagnosi sono possibili.

Keywords: Antisynthetase syndrome, Anti-centromere antibodies, Myositis.

Table 1 - Caratteristiche dei pazienti con sindrome antisettica: IQR, range interquartile; ILD, interstitial Lung Disease; SSc, systemic sclerosis.

	ACA+ (18)	ACA- (18)	p
Età (anni) all'esordio (mediana, IQR)	47 (37-63)	47 (39-63)	0.834
Durata di malattia (mesi) (mediana, IQR)	81 (62-169)	77 (58-165)	0.486
Anticorpi anti-Ro52 (%)	12 (67)	11 (61)	1
Artrite all'esordio	10 (56)	13 (72)	0.489
Artrite ad ultimo follow-up (%)	14 (78)	14 (78%)	1
Miosite all'esordio (%)	7 (39)	11 (61)	0.318
Miosite ad ultimo follow-up (%)	15 (83)	16 (89)	1
ILD all'esordio (%)	9 (50)	6 (33)	0.5
ILD ad ultimo follow-up (%)	16 (89)	16 (89)	1
ASSD completa all'esordio (%)	3 (17)	3 (17)	1
ASSD completa ad ultimo follow-up (%)	10 (56)	11 (61)	1
Fenomeno di Raynaud (%)	13 (72)	9 (50)	0.305
Mani da meccanico (%)	6 (33)	7 (38)	1
Teleangectasie (%)	2 (11)	0 (0)	0.486
Sclerosi cutanea (%)	5 (27)	1 (6)	0.177
Ulcere acrali (%)	1 (6)	0 (0)	1
Scleroderma pattern alla capillaroscopia	8 (44)	7 (39)	1
Ipertensione arteriosa polmonare (%)	3 (17)	2 (11)	1
2013 ACR/EULAR criteri classificativi SSc	9 (50)	1 (6)	0.007

EFFETTO DEGLI ANTICORPI ANTI-RO SULLE CARATTERISTICHE CLINICHE E SULLA MORTALITÀ IN UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI CON SINDROME ANTISINTETASICA

P191

E. Bozzalla Cassione, G. Zanframundo, A. Biglia, S. Grignaschi, L. De Stefano, P. Delvino, E. Marasco, V. Codullo, L. Cavagna, C. Montecucco

Università di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

Scopo del lavoro. La sindrome Antisintetetica (ASSD) è una patologia eterogenea caratterizzata dalla presenza di anticorpi anti-sintetasi (ARS) e dalla triade di artrite, miosite ed interstiziopatia polmonare (ILD). L'interessamento polmonare, in particolare, è la principale causa di morte in questi pazienti essendo associata a una maggior frequenza di life-threatening events. Ad oggi non sono state riportate differenze nella mortalità in associazione ai diversi ARS. Tuttavia il ruolo degli ENA sulla mortalità in questi pazienti è ancora discusso. Abbiamo dunque analizzato l'effetto della presenza degli anticorpi anti-Ro sulle caratteristiche cliniche e sulla mortalità in un'ampia coorte monocentrica di ASSD.

Materiali e Metodi. Studio di coorte su outcome e caratteristiche cliniche e laboratoristiche al basale e all'ultimo follow-up di 55 pazienti ASSD arruolati progressivamente e seguiti presso il nostro ambulatorio dedicato. La sopravvivenza è stata stimata con la funzione di Kaplan-Meier e la rispettiva frequenza delle caratteristiche cliniche è stata paragonata con il test Chi-quadro.

Risultati. Abbiamo indentificato 30 pazienti ASSD anti-Ro+ (M:F=1:4) e 25 anti-Ro- (M:F=1.5:1). Non sono state osservate differenze riguardo all'età di esordio di malattia (p va-

lue=0.83). La frequenza della triade classica e l'evoluzione clinica di malattia non differiva fra i due gruppi ad eccezione di un maggiore riscontro, statisticamente significativo, di ILD nel gruppo anti-Ro+ (p value=0.01). La mortalità complessiva è stata di 13 pazienti (23%) durante il periodo di follow-up (mediana 53 mesi, IQR 16-114). Non è stata riscontrata differenza nella mortalità fra i due gruppi esaminati nonostante la presenza significativamente maggiore di ILD nel gruppo anti-Ro+. Anche aggiustando la mortalità per includere nell'analisi i soli decessi legati alla patologia non si è evidenziata differenza fra i due gruppi (p value=0.5) (Tabella I). La curva di sopravvivenza dei due gruppi non differisce ad alcun time point (Log-rank test, p value=0.98) (Figura 1).

Conclusioni. La presentazione clinica e il decorso di malattia nella ASSD non è condizionata dalla presenza di anticorpi anti-Ro. Tuttavia la presenza di anticorpi anti-Ro sembra essere associata con maggior frequenza all'ILD. Nonostante questo la mortalità fra i due gruppi non presenta differenze a nessun time-point.

Keywords: *Sindrome antisintetasi, Anticorpi anti-Ro, Mortalità.*

Tabella I - Caratteristiche cliniche e demografiche della coorte.

ASSD	Ro+	Ro-	P value
PZ (M:F)	30 (6:24)	25 (14:10)	/
Età (anni) all'esordio (mediana, IQR)	56 (43-69)	54 (46-68)	0.83
Durata di malattia (mesi) (mediana, IQR)	55 (23-112)	52 (13-130)	0.681
Artrite all'esordio (%)	22 (73)	17 (68)	0.664
Artrite all'ultimo follow-up (%)	26 (86)	18 (72)	0.175
Miosite all'esordio (%)	12 (40)	15 (60)	1
Miosite all'ultimo follow-up (%)	19 (63)	21 (84)	0.086
ILD all'esordio (%)	20 (66)	12 (48)	0.162
ILD all'ultimo follow-up (%)	30 (100)	20 (80)	0.01
Triade completa all'esordio (%)	8 (26)	4 (16)	0.34
Triade completa all'ultimo follow-up (%)	17 (56)	13 (52)	0.729
Fenomeno di Raynaud (%)	7 (23)	8 (32)	0.472
Mani da meccanico (%)	12 (40)	12 (48)	0.551
Decessi (%)	7 (25)	6 (24)	0.953
Decessi imputabili alla patologia (%)	3 (42)	4 (66)	0.506

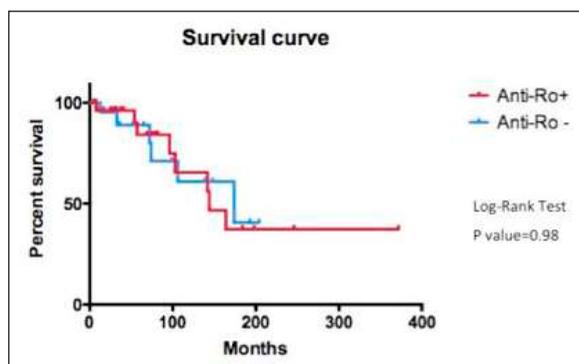


Figura 1 - Curva Kaplan-Meier dei pazienti ASSD anti-Ro+ e anti-Ro-.

CARATTERISTICHE CLINICHE E SIEROLOGICHE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI 23 PAZIENTI AFFETTI DA MIOSITE IDIOPATICA AUTOIMMUNE DELL'ADULTO

P192

C. Canofari¹, E. De Martino^{1,2}, A. Gubbiotti³, G.D. Sebastiani¹

¹Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, U.O.C. Reumatologia, Roma; ²Università Policlinico di Torvergata, U.O.C. Reumatologia, Roma; ³Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, U.O.C. Patologia Clinica, Roma

Scopo del lavoro. Le Miositi Idiopatiche Autoimmuni dell' Adulto (MIAA) sono un gruppo eterogeneo di miopatie caratterizzate da un danno della muscolatura scheletrica secondario a un meccanismo immuno-mediato. L'identificazione di anticorpi miosite specifici (MSA) e anticorpi miosite associati (MAA), fornisce l'opportunità di migliorare l'inquadramento clinico e la classificazione dei pazienti affetti da queste patologie. L'obiettivo è stato descrivere una casistica monocentrica di MIAA, correlando i fenotipi clinici [Miosite Overlap (OM), Dermatomiosite (DM), Poliomiosite (PM)] e le loro manifestazioni cliniche con gli autoanticorpi.

Materiali e Metodi. Dal gennaio 2019 al gennaio 2020 sono stati arruolati in modo consecutivo 23 pazienti (età >=18 anni) affetti da MIAA.

Gli MSA sono stati determinati tramite immunoblotting (Blue Diver, Miositi profile 12 antigeni, Alifax, Italia) gli anticorpi anti-nucleo (ANA) con l'immunofluorescenza indiretta (HEp-2000, Immunoconcepts, USA).

L'impegno interstiziale polmonare (ILD) è stato ricercato con tomografia assiale computerizzata ad alta risoluzione e test funzionali, il coinvolgimento muscolare con la determinazione della creatininfosfochinasi (CPK >=2 volte il range di normalità), la presenza di scleroderma pattern mediante capillaroscopia con videoregistrazione.

Risultati. Per 14 pazienti la diagnosi è stata OM, 3 DM e 6 PM. Le caratteristiche demografiche sono riportate in tab. I. Gli autoanticorpi sono riportati in tab. II. Nella nostra coorte l'SSA/RO52kd era l'autoanticorpo più frequente (13 pz, 56%).

Il quadro fluoroscopico più rappresentato, il citoplasmatico, era presente in 8 pazienti affetti da OM (Tab. III).

L'ILD era la manifestazione clinica più frequente (86.9%), presente in 10 pazienti SSA/RO52 kd +, in 7 pazienti anti-tRNA sintetasi+ e in 2 MDA5+.

Una neoplasia era presente in 3 pazienti: 1 PL7+, 1 JO1+, 1 MDA5+.

Tabella I - Caratteristiche demografiche dei 23 pazienti affetti da miosite idiopatica autoimmune.

F (%)	17 (74)
Etnia caucasica n (%)	21 (87)
Età media all'esordio (primo sintomo riferibile alla malattia) ± DS	54.8 ± 15.3
Età media alla diagnosi ± DS	56.1 ± 13.7
Durata di malattia (mesi)* ± DS	7.1 ± 13
*durata di malattia=dal primo sintomo alla diagnosi	

Tabella II - Autoanticorpi riscontrati nei sottogruppi di pazienti affetti da miosite idiopatica autoimmune.

Anticorpi miosite-specifici	OM (14 pz)	DM (3 pz)	PM (6 pz)
JO1 (4)	2		2
PL7(3)	3		
PL12(1)	1		
EJ (1)			1
SRP(0)			
Mi-2(1)		1	
MDA5(3)	1	2	
TF1 y(0)			
SAE1 (0)			
SAE2 (0)			
NXP2 (1)			1
Anticorpi miosite-associati			
SSA/RO52KD (13)	10		3
PM-Sci (0)			
Ku(2)	1		1

OM= Miosite Overlap, DM= Dermatomiosite, PM= Poliomiosite

Tabella III - Quadri fluoroscopici autoanticorpali nei sottogruppi di pazienti affetti da miosite idiopatica autoimmune.

Quadro fluoroscopico (N pz)	OM	DM	PM
citoplasmatico (10)	8		2
nucleolare (1)			1
omogeneo (3)	1	1	1
granulare (9)	5	2	2

OM= Miosite overlap, DM= Dermatomiosite, PM= Poliomiosite

Tabella IV - Correlazione tra autoanticorpi miosite specifici/miosite associati e manifestazioni cliniche dei pazienti affetti da miosite idiopatica autoimmune.

Anticorpi Miosite Specifici	FR	Artrite	ILD	Incremento CPK	Rash	manifestazioni di esordio	Neoplasia
JO1(4)	1	1	4	2		ILD/ARTRITE	1
PL7(3)		1	2			ILD/ARTRITE	1
PL12(1)			1			ILD	
EJ (1)		1	1			ILD/ARTRITE	
SRP (0)							
Mi-2 (1)				1		INCREMENTO CPK	
MDA5(3)	1		2		2	RASH/ILD	1
TF1 y(0)							
SAE1 (0)							
SAE2 (0)							
NXP2(1)				1		CPK	
Anticorpi Miosite Associati							
SSA/RO52 KD(13)	1	2	10	2	2	ILD/ARTRITE/FR/ INCREMENTO CPK	
PM-Sci (0)							
Ku (2)	1	1	1			ARTRITE/FR	

FR= Fenomeno di Raynaud, ILD= Interstiziopatia polmonare, CPK= creatinfosfochinasi

Un paziente (SSA/RO52kd +) presentava caratteristiche del Lupus Eritematoso Sistemico

Lo Scleroderma pattern era presente in 4 pazienti (1 MDA5 + con neoplasia del colon).

Nessun paziente manifestava disfagia, neuropatia del trigemino o mani da meccanico.

Conclusioni. Nella nostra casistica si conferma la maggiore prevalenza dell'OM sugli altri sottogruppi di MIAA, come già riportato in letteratura. L'autoanticorpo Mi-2 era riscontrabile in un solo paziente, affetto da DM.

La positività per anti-SSA/Ro era associata alla presenza di anti-tRNA sintetasi o anti-MDA5 in 7/13 pazienti, mentre altre casistiche riportano frequenze più elevate.

L'NXP2, classicamente associato alla DM, è risultato positivo in 1 caso di PM.

L'anti-MDA5 era associata in un caso a livelli di CPK molto elevati e, in nessun caso, ad una ILD severa.

L'ILD, raramente descritta in associazione con anti-Ku, era presente in un solo paziente con questo autoanticorpo.

L'associazione tra neoplasia e specifiche positività autoanticorpali (anti-SAE1, anti-TIF-1g, anti-NXP-2) non è stata confermata.

La determinazione del profilo autoanticorpale nelle MIAA rappresenta un utile strumento nella pratica clinica, ulteriori studi sono necessari per una ottimale correlazione con il fenotipo clinico dei pazienti.

Keywords: *Anticorpi miosite specifici, Anticorpi miosite associati, Fenotipi clinici.*

UNO STRANO CASO DI IPERTRANSAMINASEMIA

P193

R. Pasqualini¹, S. Lombardi¹, S. Simeoni¹, C. Bonetti¹, S. Moruzzi¹, M.T. Trevisan², M. Bottanelli³, S. Fusina³, E. Ferrighi⁴, P. Tonin⁵, G. Vattemi⁵, C. Capra¹

¹U.O.C. Medicina, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio; ²U.O.S.D. Laboratorio Analisi, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio;

³U.O.S. Neurologia, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio; ⁴U.O.C. Radiologia, Ospedale G. Fracastoro, San Bonifacio;

⁵Dipartimento Neuroscienze, Biomedicina e Movimento, Università di Verona

Scopo del lavoro. Presentare un caso clinico di ipertransaminasemia persistente da miosite autoimmune

Materiali e Metodi. PA, maschio di 71 anni, accolto per dispnea, astenia progressiva e calo ponderale di 14 Kg, insorti dopo episodio parainfluenzale 4 mesi prima. Per il riscontro di ipertransaminasemia il MMG lo aveva sottoposto a numerosi accertamenti, non era mai stata dosata la creatinfosfochinasi. In anamnesi: ipertensione arteriosa, obesità, diabete, dislipidemia trattata con atorvastatina da oltre due anni.

Al ricovero l'obiettività mostrava severa ipostenia del cingolo scapolare e pelvico, areflessia diffusa, fascicolazioni assenti, non mialgie alla palpazione, rimanente obiettività nella norma. Esami biochimici: AST 312 U/l, ALT 276 U/L, LDH 1192 U/l, CPK 2657 U/l, glicemia 138 mg/dl, PCR 157 mg/l, ASMA positivi 1:20, Ab HMGCOReduttasi 513 UA/ml. Nella norma: emocromo, indici renali, profilo proteico, immunoglobuline, C3 C4, ANA ENA, LKM, AMA, Ab anti miosite specifici, sierologia per virus epatitici. Elettro-neuromiografia compatibile con miosite. RMN coscia: marcata iperintensità nelle sequenze stir a carico dei muscoli adduttori e glutei (quadro suggestivo per miosite). Alla biopsia muscolare al vasto laterale: necrosi cellulare e segni di disfunzione mitocondriale, all'esame istologico-istochimico: attivazione processo immunomediato. Veniva posta diagnosi di miosite necrotizzante autoimmune da statine.

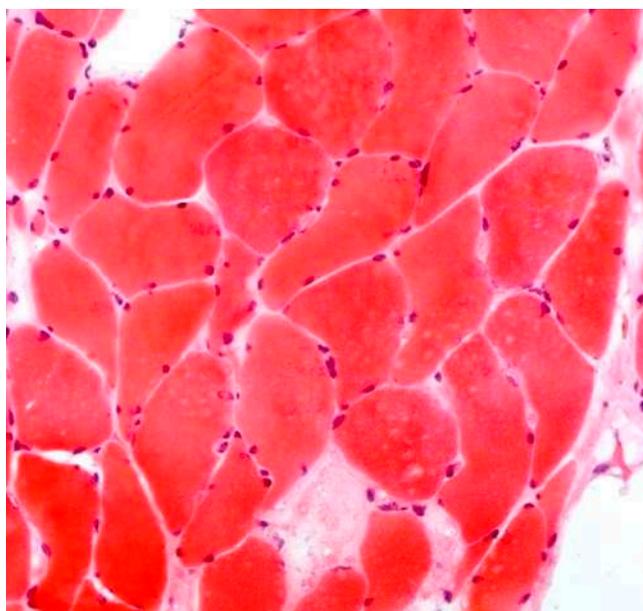
Il paziente veniva trattato con steroide e a dosaggi immunosoppressivi, seguito da Ig vena. Dopo iniziale miglioramento, per comparsa di disfagia ed insufficienza respiratoria, si rendevano necessarie intubazioni OT, ventilazione e, successi-

vamente, tracheostomia e PEG. Veniva avviata precocemente terapia fisica riabilitativa motoria e respiratoria. Dopo stabilizzazione clinica veniva ridotto lentamente lo steroide effettuando mensilmente cicli di IgVena. Alla risoluzione di severe complicanze infettive si iniziava quindi trattamento con mofetil micofenolato. Il paziente ha presentato un lento recupero delle autonomie, ora respira autonomamente e deambula con minimo appoggio.

Risultati e Conclusioni. La miopatia autoimmune da statine è una manifestazione rara con incidenza di 2-3 casi ogni 10000 pazienti trattati. I criteri diagnostici comprendono: ipostenia muscolare prossimale simmetrica, rialzo di enzimi muscolari, EMG patologica, necrosi cellulare alla biopsia di muscolo e presenza di anticorpi antiHMGCOR. Raramente la sola sospensione della statina risolve il problema, pertanto è indicato trattamento con steroide (1 mg/kg/die a scalare), spesso associato a metotrexate, azatioprina o mofetilmicofenolato. In assenza di miglioramento, dopo 8-12 settimane o nei casi di severa ipostenia con compromissione di funzione respiratoria e deglutitoria, è indicato trattamento anche con IgVena o rituximab. La terapia con Igvena può essere considerata in prima linea nei pazienti con comorbidità, quali diabete mellito come nel nostro paziente.

Questo caso pone l'attenzione su una forma rara di miosite autoimmune scatenata dalle statine, spesso misconosciuta sul territorio con conseguente ritardo diagnostico-terapeutico.

Keywords: Miosite, Ipertransaminasemia, Anticorpi anti HMGCOReduttasi.



P194-P221 SESSIONE POSTER 10
MISCELLANEA

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

SCLERITE REFRAATTARIA: NUOVE ALTERNATIVE TERAPEUTICHE NELL'ERA DEI FARMACI BIOTECNOLOGICI**P194**

J. Sota¹, C. Fabiani², M. Sainz-De-La-Maza³, L. Pelegrin³, G. Emmi⁴, G. Lopalco⁵, F. Iannone⁵, L. Vannozzi⁶, S. Guerriero⁷, M.C. Gelmi², D. Rigante⁸, G.M. Tosi², J. Hernandez-Rodriguez⁹, L. Cantarini¹

¹O.U.C. Reumatologia, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;

²Unità di Oftalmologica, Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgiche e Neuroscienze, Università degli Studi di Siena;

³Clinical Institute of Ophthalmology, Hospital Clinic of Barcelona, IDIBAPS, University of Barcelona, Spain; ⁴Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università degli Studi di Firenze; ⁵Unità di Reumatologia, DETO, Università degli Studi di Bari;

⁶Dipartimento di Chirurgia e Medicina Traslazionale, Clinica Oculare, Università degli Studi di Firenze; ⁷Dipartimento

di Oftalmologia e Otorinolaringoiatria, Università degli Studi di Bari; ⁸Istituto di Pediatria, Università Cattolica Sacro Cuore, Roma;

⁹Vasculitis Research Unit and Autoinflammatory Diseases Clinical Unit, University of Barcellona, Spain

Scopo del lavoro. Valutare l'efficacia dei farmaci biologici diversi dagli inibitori del fattore di necrosi tumorale (TNF- α) nel trattamento della sclerite non infettiva, sia idiopatica che associata a disordini sistemici immuno-mediati, refrattaria ai trattamenti immunosoppressivi convenzionali.

Metodi. Analisi retrospettiva sull'efficacia dei diversi farmaci biologici (rituximab, anakinra, tocilizumab, and abatacept) e JAK-inibitori nel trattamento della sclerite misurata tramite il grado di infiammazione sclerale, il numero delle recidive, il suo impatto sulla best-corrected visual acuity (BCVA) e il profilo di sicurezza.

Risultati. Quattordici pazienti per un totale di 19 occhi sono stati arruolati per l'analisi dei dati. Lo scleritis grading migliorava significativamente tra il baseline e a 3 mesi (mediana \pm range interquartile 2 ± 4 e 0 ± 1 , rispettivamente, $p=0.002$) e tra il baseline e l'ultimo follow-up (mediana \pm range interquartile 2 ± 4 e 0 ± 1 , rispettivamente, $p=0.002$). Il numero delle recidive nei 12 mesi precedenti e 12 mesi successivi alla terapia biologica si riduceva in maniera statisticamente signifi-

cativa ($p=0.007$). Non è stata individuata nessuna differenza in merito ad eventuali cambiamenti significativi della BCVA (mediana \pm range interquartile 10 ± 3 e 10 ± 1 , rispettivamente, $p=0.67$). Inoltre, è stato osservato un significativo effetto risparmiatore di steroidi (media 15.13 ± 9.25 mg al giorno di prednisone o equivalente prima del trattamento; media 5.14 ± 4.63 mg al giorno di prednisone o equivalente all'ultimo follow-up; $p=0.016$). Gli eventi avversi sono stati riscontrati in 1 paziente in terapia con rituximab il quale sviluppò polmonite e shock settico.

Conclusioni. I risultati di questo studio, interpretabili nel contesto di una numerosità campionaria bassa, evidenziano un'ottima efficacia dei farmaci biologici quali rituximab, anakinra, tocilizumab, abatacept e JAK-inibitori nel trattamento della sclerite non infettiva, mostrando un buon controllo della flogosi a livello della sclera e permettendo allo stesso tempo una riduzione significativa del numero delle recidive.

Keywords: Sclerite non infettiva, Terapia, Biologici.

CARATTERISTICHE CLINICHE E SIEROLOGICHE DI UNA COORTE MONOCENTRICA DI PAZIENTI AFFETTI DA "INTERSTITIAL PNEUMONIA WITH AUTOIMMUNE FEATURES" (IPAF)

P195

A. Iuliano¹, C. Canofari¹, A. Sebastiani², L. Di Michele², A. Gubbiotti³, G.D. Sebastiani¹

¹U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; ²DH Pneumologico e Interstiziopatie Polmonari, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma; ³U.O.C. Patologia Clinica, Azienda Ospedaliera San Camillo Forlanini, Roma

Scopo del lavoro. I pazienti con interstiziopatia polmonare con segni clinici e/o anticorpi riconducibili a una connettivite, sono definiti da alcuni Autori come affetti da "Interstitial Pneumonia with Autoimmune Features" (IPAF). Il profilo clinico e sierologico di questi pazienti è variabile a seconda delle casistiche e risulta ad oggi non ben definito. Scopo del presente lavoro è descrivere le caratteristiche cliniche e sierologiche di una coorte monocentrica di pazienti affetti da IPAF.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati consecutivamente pazienti affetti da IPAF, età maggiore di 18 anni, che si sono presentati presso il nostro ambulatorio nel periodo marzo 2019 - febbraio 2020. Sono stati esclusi i pazienti con connettivite definita (CTD) e le donne in gravidanza.

Per ogni paziente è stata valutata la presenza di segni e sintomi riconducibili a connettivite.

Sono stati eseguiti i seguenti test anticorpali: anticorpi anti-nucleo (ANA) su cellule HEP2000 (Immunoconcepts) e anticorpi ANA specifici con tecnica Immunoblotting (Blue Diver/ANA profile 19 antigeni); Fattore Reumatoide (FR); antipeptidi citrullinato ciclico (ACPA).

La compromissione polmonare è stata valutata con la spirometria globale e la TC torace ad alta risoluzione (HRCT) quando i valori spirometrici risultavano alterati. L'eventuale coinvolgimento muscolare (astenia associata a riduzione di forza all'esame obiettivo) è stato valutato con: dosaggio creatinfosfochinasi (CPK); elettromiografia (EMG) dei 4 arti; risonanza magnetica nucleare (RMN) muscolare e biopsia muscolare quando clinicamente indicato. L'eventuale coinvolgimento cardiaco è stato valutato con ecocardiogramma. Le alterazioni del microcircolo sono state valutate con videocapillaroscopia periungueale delle mani.

I dati sono stati inseriti in un data base elettronico.

Risultati. Sono stati arruolati 31 pazienti, 21 F, età media (DS) 66,43 (10,23) anni. Le caratteristiche cliniche riconducibili a una connettivite sono riportate in Tabella I. Le caratteristiche autoanticorpali sono riportate in Tabella II.

20 pazienti manifestavano sintomatologia respiratoria (tosse in 14 casi, dispnea in 6 casi); un paziente lamentava debolezza muscolare senza riduzione della forza muscolare all'esame obiettivo; gli esami ematochimici mostravano aumento di CPK e l'EMG era negativa.

La spirometria evidenziava: capacità vitale forzata (FVC) media (DS) pari a 85,72% (20,24) del valore predetto; test di diffusione alveolo-capillare al monossido di carbonio (DLCO) media (DS) pari a 57,32% (18,22) del valore predetto.

HRCT evidenziava i seguenti pattern: 9 Usual Interstitial Pneumonia (UIP) (associato a enfisema in 2 casi); 22 Non Specific Interstitial Pneumonia (NSIP) (associato a enfisema in 4 casi; presente nella forma fibrosante in 2 casi).

Tabella I - Caratteristiche cliniche riconducibili a connettivite dei pazienti affetti da IPAF.

Artrite N (%)	4 (13%)
Miosite N (%)	1 (4%)
Ipertensione arteriosa polmonare N (%)	1 (4%)
Disfagia N (%)	1 (4%)
Fenomeno di Raynaud N (%)	3 (10%)
Calcinosi N (%)	1 (4%)
Puffy fingers N (%)	3 (10%)
Sclerodattilia N (%)	0 (0%)
Mani da meccanico N (%)	0 (0%)
Papule di Gottron N (%)	0 (0%)
Rash eliotropo N (%)	0 (0%)
Teleangectasie N (%)	3 (10%)
Ulcere distali N (%)	1 (4%)
Lesioni cutanee eritemato-discoidi N (%)	3 (10%)
Piastrinopenia N (%)	1 (4%)
Xerostomia N (%)	4 (13%)
Xeroftalmia N (%)	3 (10%)
Febbre < 38° C N (%)	4 (13%)

Tabella II - Caratteristiche autoanticorpali dei pazienti affetti da IPAF.

ANA positività N (%)	24 (77%)
Pattern N (%): omogeneo, citoplasmatico, granulare	12 (50%), 5 (20%), 7 (30%)
ENA positività N (%)	15 (48%)
Anti JO1 N (%)	5 (16%)
Anti SSA/SSB N (%)	4 (13%)
Anti RNP N (%)	1 (4%)
Anti PL-7 N (%)	1 (4%)
Anti Pm-Scl N (%)	1 (4%)
Anti RNP N (%)	1 (4%)
Anti-Ku N (%)	1 (4%)
ACPA N (%)	3 (10%)
Fattore Reumatoide N (%)	3 (10%)

La videocapillaroscopia evidenziava un quadro aspecifico in 20 casi e una microangiopatia aspecifica in 11 casi.

Conclusioni. Abbiamo riportato le caratteristiche cliniche e immunologiche di una casistica di pazienti affetti da IPAF del nostro centro, riscontrando dati in parte sovrapponibili a quanto descritto in letteratura con alcune peculiarità.

Keywords: IPAF, Interstiziopatia, Connettivite indifferenziata.

MORSO DI RAGNO VIOLINO IN PAZIENTE CON ARTRITE REUMATOIDE IN TRATTAMENTO CON TOCILIZUMAB.

P196

A. Finucci, S. Parisi, M.C. Ditto, A. Laganà, R. Borrelli, E. Fusaro
A.O.U. Città della Salute e della Scienza, Torino

Scopo. Descriviamo il caso di un paziente ispanico di 44 anni, affetto da artrite reumatoide (AR) FR/ACPA positiva, in trattamento con tocilizumab (TCZ), morso da *Loxosceles Rufescens* (LR) nel luglio 2019.

Descrizione. Nel 2011 esordio di AR, impostato quindi metotressato e, a Febbraio 2019, TCZ ev per elevata attività di malattia, con raggiungimento della remissione.

Il 1/7/2019 il paziente veniva morso al piede destro da un ragno in un parco cittadino con conseguente comparsa di lesioni eritematose. Il 4/7/2019 accedeva in PS per peggioramento clinico. Le lesioni venivano attribuite a LR, sulla base casi analoghi verificatisi nello stesso periodo e luogo. Il paziente presentava lesioni crostose, edema gamba destra, febbre (39,4°C), nausea, vomito, SatO284%, leucocitosi neutrofila (GB 21830/ul - N 88%); PCR e di procalcitonina (PCT) nella norma. L’Rx torace mostrava polmonite basale destra, si impostava terapia con amoxicillina/clavulanato ed azitromicina, seguiva ricovero. Ag urinari per Legionella e Pneumococco, esame batterioscopico e colturale per germi comuni e BK e quantiferon risultavano negativi. Su 2 set di emocolture si riscontrava una singola positività per *S. Pyogenes* e veniva introdotto pertanto linezolid.

Nei giorni seguenti le condizioni generali miglioravano (scomparsa di febbre, nausea, dispnea) ma le lesioni cutanee peggioravano, con comparsa di ampie aree necrotiche con impegno dei tessuti superficiali ma risparmio dei profondi alla TC. Agli ematochimici: WBC 37390/ul-N 33, 340, Hb 12,3 g/dL, PLT 137000/ul, PCR 164 mg/dL. A fine Luglio 2019, nonostante il miglioramento degli ematochimici (WBC 11580,

Hb 12,3, PCR 30,7 mg/dL), la risoluzione dell’addensamento polmonare e diversi trattamenti antibiotici (doxiciclina, dap-tomicina, ceftarolina, ampicillina) le lesioni evolvevano in necrotico-emorragiche e venivano trattate con debridement, escarectomia tangenziale di escara secca ed infine VAC, terminata a Settembre 2019 con miglioramento dell’ulcera. Il paziente veniva dimesso con diagnosi di sepsi da *S. Pyogenes* a partenza da tessuti molli in seguito a morso di ragno violino. A Gennaio 2020, dopo risoluzione completa, veniva ripreso trattamento con TCZ senza complicanze.

Conclusioni. Il paziente, a seguito di morso di LR, ha sviluppato tossicità cutanea severa, e sintomatologia sistemica, non sicuramente attribuibile a *S. Pyogenes* data la positività di 1/6 campioni di emocolture e la negatività della PCT. La tossicità cutanea è presente nel 70% dei casi di morso di LR, con quadro ulcerativo a lenta risoluzione; casi rari di loxoscelismo sistemico sono stati descritti. Studi hanno dimostrato un’up-regolazione dell’espressione genica di IL-6, IL-18, CXCL1 nei fibroblasti umani esposti a veleno di LR. Alla luce di questi dati, TCZ potrebbe avere influenzato il decorso della patologia: da una parte, l’inibizione dell’IL-6, potrebbe aver avuto un ruolo protettivo dallo sviluppo di loxoscelismo sistemico; dall’altra, l’immunosoppressione, potrebbe aver contribuito alla gravità del coinvolgimento cutaneo e all’instaurarsi di una sovra-infezione.

Keywords: *Loxosceles Rufescens*, *Tocilizumab*, *Necrosi cutanea*.

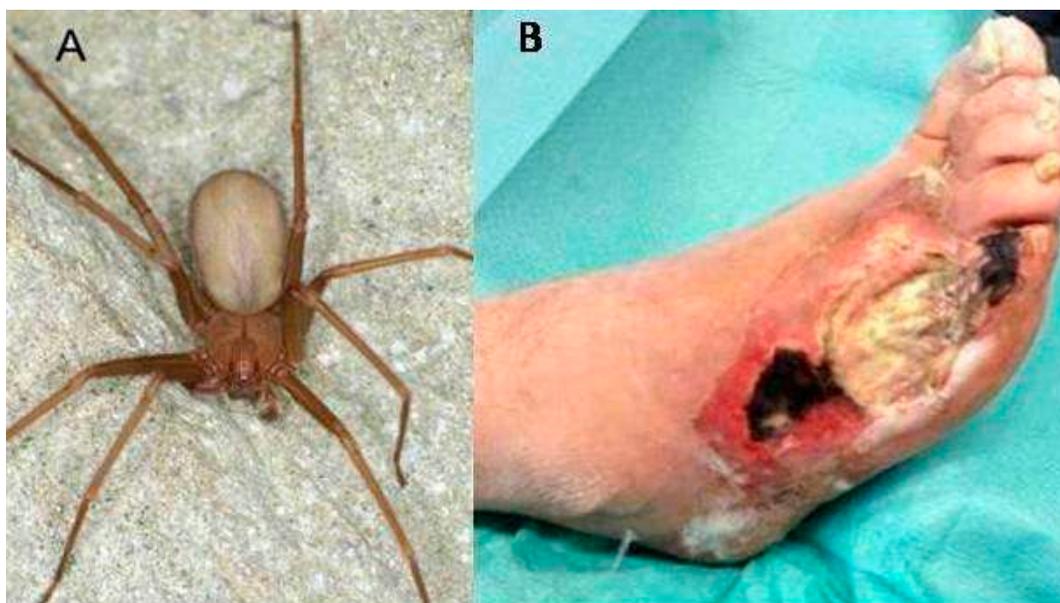


Figura 1 - A) Esemplare di *Loxosceles Rufescens* (Netwig 2017).
B) Lesioni ulcerativo-necrotiche piede destro.

LA DISTRIBUZIONE DI GENERE E LE TEMATICHE CORRELATE AL "GENDER EQUITY": LA SITUAZIONE DELLA REUMATOLOGIA ITALIANA IN MERITO AI GIOVANI E ALLE POSIZIONI ACCADEMICHE

P197

L. Andreoli¹, S. Alivernini², A. Alunno³, S.L. Bosello², C.B. Chighizola⁴, P. Conigliaro⁵, E. Gremese², C. Iannuccelli⁶, L. Quartuccio⁷, F.R. Spinelli⁶, M. Vadacca⁸, M.S. Chimenti⁵

¹ASST Spedali Civili - Università degli Studi, Brescia; ²Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS,

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Università degli Studi, Perugia; ⁴Istituto Auxologico Italiano, Milano;

⁵Università Tor Vergata, Roma; ⁶Università La Sapienza, Roma; ⁷Università degli Studi, Udine; ⁸Università Campus Biomedico, Roma

Scopo del lavoro. La Società Italiana di Reumatologia (SIR) accoglie al proprio interno da alcuni anni le Commissioni per i Giovani Reumatologi under 40 (SIRyoung) e per le Reumatologhe Donne (ReDO). La componente femminile in Reumatologia sta diventando prevalente a livello mondiale, pertanto è rilevante affrontare tematiche di "gender equity" (1). SIRyoung e ReDO hanno raccolto dati in merito alla distribuzione di genere delle cariche accademiche per la Reumatologia in Italia e riguardo ai bisogni e alle aspettative dei giovani reumatologi in riferimento alla propria carriera.

Materiali e Metodi. I membri di SIRyoung hanno realizzato una indagine via web durante la primavera del 2019 diretta a tutti i Soci SIR under 40. La Commissione ReDO ha analizzato i dati riguardanti le posizioni accademiche per MED/16 Reumatologia nel settembre 2019, facendo riferimento al sito ufficiale del Ministero dell'Istruzione, Università e Ricerca (www.miur.it).

Risultati. I Soci SIR under 40 sono risultati essere 478 (66.5% donne). Di questi, 113 (23.7%) hanno risposto alla indagine SIRyoung (62.1% donne). In merito ai propri piani di carriera, i Soci di sesso maschile e femminile hanno risposto rispettivamente: medico ospedaliero (36.9% vs 37.8%), medico ambulatoriale (18.5% vs 28.3%), carriera accademica (23.9% vs 22.8%), attività privata (16.3% vs 9.4%), impiego nelle aziende farmaceutiche (4.3 vs 1.6%). Riguardo all'interesse a partecipare ad un periodo di stage presso un Centro nazionale o estero, il 60.8% degli uomini e il 72.8% delle donne ha ri-

sposto di essere interessato/a ma di non poterselo permettere. Le ragioni di impossibilità riportate rispettivamente da uomini e donne erano: motivi lavorativi, in particolare difficoltà ad allontanarsi temporaneamente dal proprio posto di lavoro (61.3% vs 50.7%), motivi familiari (16.1% vs 25.4%), motivi economici (22.6% vs 16.5%).

Al momento dell'indagine condotta da ReDO, in Italia erano attive 113 posizioni accademiche per la Reumatologia. Le posizioni occupate da uomini erano 64 (57%) mentre 49 (43%) da donne. I Professori Ordinari erano prevalentemente uomini (92%), mentre i ricercatori erano donne nel 65% dei casi (Figura 1) (2).

Conclusioni. Questo studio affronta per la prima volta le tematiche di genere per quanto concerne la Reumatologia in Italia. La componente femminile, anche a livello accademico, sta diventando prevalente. È importante che le Società Scientifiche affrontino le tematiche di "gender equity" per identificare i bisogni insoddisfatti e pianificare degli interventi a sostegno della carriera dei propri Soci in una ottica di genere.

Bibliografia

1. Andreoli L, et al. Joint, Bone, Spine: Revue du Rhumatisme. 2019; 86: 669-672.
2. Bosello SL, et al. Reumatismo. 2020; 28; 71: 173-176.

Keywords: Gender equity, Academic rheumatology, Young rheumatologists.

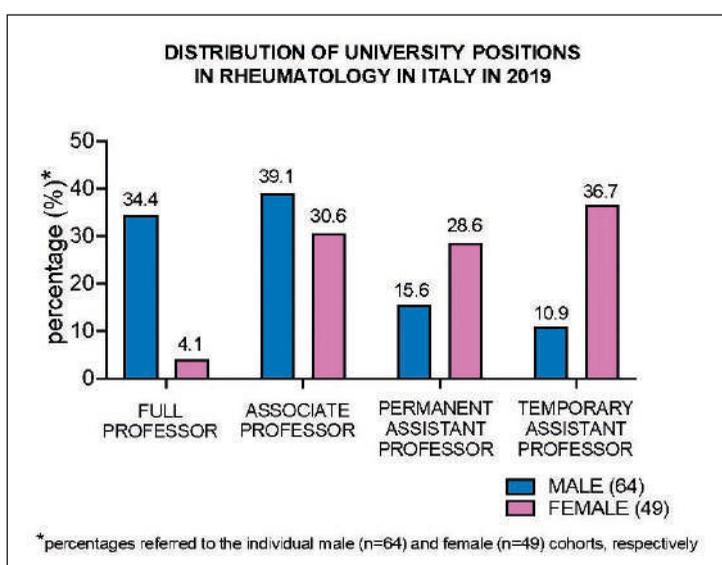


Figura 1 - Distribution of university positions in rheumatology in Italy in 2019.

VACCINAZIONE ANTINFLUENZALE E ARTRITI INFIAMMATORIE: LA POSSIBILITÀ DI ESEGUIRE LA VACCINAZIONE PRESSO GLI AMBULATORI DI REUMATOLOGIA MIGLIORA LA COPERTURA VACCINALE DEI PAZIENTI IN TERAPIA CON FARMACI BIOLOGICI

P198

M. Chevillard, A. Adinolfi, L.M. Alvaro, L. Belloli, C. Casu, M. Di Cicco, D.A. Filippini, M. Muscarà, E. Schito, N. Ughi, E. Verduci, O.M. Epis

Unità Operativa Complessa di Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo dello Studio. Secondo le Raccomandazioni EULAR per la vaccinazione dei pazienti con malattie reumatologiche, la vaccinazione antinfluenzale (VAI) dovrebbe essere fortemente considerata per i pazienti con artriti infiammatorie (AI). Nonostante ciò, la copertura vaccinale dei pazienti con AI è molto inferiore al target minimo del 75% proposto dalla World Health Organization. Per aumentare la copertura vaccinale dei pazienti con AI in terapia biologica, abbiamo dato loro la possibilità di essere sottoposti a VAI prima delle visite ambulatoriali di routine eseguite in novembre 2019.

Materiali e Metodi. A tutti i pazienti con AI in terapia biologica che si sono presentati ai nostri ambulatori fra il 11/11/19 e il 12/12/19, è stato chiesto tramite questionario se fossero stati sottoposti a VAI nel 2018 e/o nel 2019. Se nel 2019 non era stata eseguita la VAI, al paziente veniva proposto di essere sottoposto a VAI prima della visita ambulatoriale. Sono state confrontate le coperture vaccinali di questa coorte di pazienti nel 2018 e nel 2019 mediante Chi Quadrato. Lo stesso confronto è stato effettuato per le sottopopolazioni di pazienti in base ad età e diagnosi di malattia

Risultati. La VAI è stata proposta a 243 pazienti, 64 pazienti avevano già eseguito la VAI dal medico di medicina generale (MMG), 72 pazienti sono stati vaccinati presso il nostro centro. È stato osservato un significativo aumento della copertura vaccinale (76/243 nel 2018 vs 136/243 nel 2019; $p<0,001$).

La copertura vaccinale è significativamente migliorata sia nei pazienti con più di 65 anni (46/97 nel 2018 vs 63/97 nel 2019; $p=0,01$) che nei pazienti under 65 (29/146 nel 2018 vs 74/146 nel 2019; $p<0,001$). La copertura vaccinale è significativamente migliorata in tutte le patologie valutate: artrite reumatoide (53/153 nel 2018 vs 94/153 nel 2019; $p<0,001$), artropatia psoriasica 13/47 nel 2018 vs 23/47 nel 2019; $p=0,03$) e spondiloartriti (6/43 nel 2018 vs 19/43 nel 2019; $p<0,001$). Il miglioramento della copertura vaccinale appare riferibile alla possibilità di eseguire la vaccinazione presso l'ambulatorio di reumatologia e non ad altri fattori, in quanto il numero di pazienti che hanno eseguito la VAI dal MMG non ha presentato differenze significative fra 2018 e 2019 (75/243 nel 2018 vs 64/243 nel 2019; $p=0,27$).

Conclusioni. La possibilità di essere sottoposti a VAI nella stessa struttura in cui viene effettuata la visita reumatologica migliora significativamente la copertura vaccinale dei pazienti con AI in terapia biologica. Nonostante ciò la copertura vaccinale ottenuta nel nostro centro (56% dei pazienti valutati) è ancora inferiore al target minimo del 75% proposto dalla World Health Organization. Sono necessari ulteriori sforzi per sensibilizzare pazienti con AI e medici riguardo all'importanza della VAI nella prevenzione delle infezioni.

Keywords: Vaccinazione, Influenza, Artrite.

TABELLA 1	TOTALE	AR	AP	SA
Pazienti	243	153	47	43
Maschi	76/243 (29%)	25/153 (17%)	23/47 (49%)	28/43 (65%)
Età (anni)	60,2	64,9	53,9	49,1
Pazienti Vaccinati nel 2018	75/243 (31%)	56/153 (37%)	13/47 (28%)	6/43 (14%)
Pazienti Vaccinati nel 2019	136/243 (56%)	94/153 (62%)	23/47 (49%)	19/43 (44%)
Pazienti vaccinati nel 2019 presso MMG	64/243 (26%)	50/153 (33%)	14/47 (30%)	5/43 (12%)
Pazienti Vaccinati nel 2019 presso il nostro centro	72/243 (29%)	44/153 (29%)	9/47 (19%)	14/43 (32%)

AR: artrite reumatoide; AP artropatia psoriasica; SA spondiloartriti; MMG: medico di medicina generale.

TABELLA 2	Copertura vaccinale 2018	Copertura vaccinale 2019	p
Totale	75/243 (31%)	136/243 (56%)	<0,001
Under 65	29/146 (20%)	74/146 (51%)	<0,001
Over 65	46/97 (47%)	63/97 (65%)	0,01
AR	56/153 (37%)	94/153 (62%)	<0,001
AP	13/47 (28%)	23/47 (49%)	0,03
SA	6/43 (14%)	19/43 (44%)	<0,001

AR: artrite reumatoide; AP artrite psoriasica; SA spondiloartriti.

HUMAN LEUKOCYTE ANTIGEN (HLA) DQ2/DQ8 DISTRIBUTION AND AUTOIMMUNITY IN AN ITALIAN COHORT OF CAUCASIAN WOMEN WITH INFERTILITY

P199

P. Triggianese¹, C. Perricone², F. Cedola¹, P. Conigliaro¹, E. De Martino¹, M.S. Chimenti¹, I. Giambini³, C. De Carolis¹, R. Perricone¹

¹Rheumatology, Allergology and Clinical Immunology, Department of Medicina dei Sistemi, University of Rome Tor Vergata, Rome;

²Rheumatology, Department of Medicine, University of Perugia; ³Department of Laboratory Medicine,

Tor Vergata University Hospital of Rome

Background. HLA class II genes represent susceptibility genes for autoimmune diseases (AIDs) including thyroid autoimmunity (AITD). Common haplotypes DQ2/DQ8 have been shown to strongly increase celiac disease (CD) risk. Insufficient levels of serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] have been documented in infertile women while determinants of genetic susceptibility to infertility/recurrent spontaneous abortion (RSA) remain undefined to date.

Objective. This was a cross-sectional study to investigate the prevalence of the HLA-DQ2/-DQ8 haplotypes in a large cohort of Caucasian women with infertility/recurrent spontaneous abortion (RSA) and to explore DQ2/DQ8 distribution in accordance with the occurrence of AIDs and 25(OH)D levels. Prevalence of undiagnosed CD was also investigated.

Methods. We enrolled consecutive 187 women referring to Polymedical Center for Prevention of recurrent pregnancy loss (RPL) (Rome, Italy) including women with primary infertility (n=78) and RSA (n=109). Concomitant AIDs were registered (Table I). Controls included 350 age-matched women with no evidence for AIDs, thyroid disorders, and CD. All women were typed for HLA-DQ2 (DQA1*0201 or DQA1*05 with B1*02) and HLA-DQ8 positivity (DQA1*03 with DQB1*0302), and 25(OH)D. In HLA-DQ2/-DQ8 positive women, the three serum markers of CD (tissue-transglutaminase-IgA, endomysial-IgA, deaminated-gliadin-IgA) were determined to explore undiagnosed CD. "Celiac autoimmunity" was defined as positive results from serologic tests without endoscopic determination of CD.

Results. DQA1*05/B1*02 was prevalent in RSA and infertile women than in controls (P=0.001 and P=0.02, respectively) (Table 2). Moreover, at least one DQ2 allele was revealed in a higher percentage in both the RSA and the infertile women than in controls (P<0.0001 for both). Infertile women showed a higher prevalence of AIDs and AITD (P=0.049 and P=0.007, respectively) as well as lower 25(OH)D (P=0.03) than RSA women. Infertile women affected by AIDs showed a higher prevalence of DQA1*05/B1*02 than infertile women without AIDs (P<0.0001). The presence of at least one DQ2 allele resulted significantly greater in AITD women than in women with non-thyroidal AIDs in both the infertile (P=0.01) and RSA women (P=0.01). A defined diagnosis of CD was done in only 1 out of 187 women (0.5%). The prevalence of women with celiac autoimmunity was similar in infertile (3.84%) and RSA (3.7%).

Conclusion. Our findings show for the first time a higher proportion of individuals DQ2 positive in both infertile and RSA women, outside the CD, as compared to controls (and to general population estimates). Interestingly, we document that HLA-DQ2 alleles tend to aggregate with AITD more than non-thyroidal AIDs in both infertile and RSA women supporting the hypothesis that pregnancy failure can be associated with HLA-DQ2 positivity when AITD occurs. However, the interplay between DQ2 alleles, AIDs, and 25(OH)D can occur in women with infertility.

Keywords: Autoimmunity, Infertility, HLA.

Table I - Data from women with infertility and recurrent spontaneous abortion.

	Primary Infertility (n=78)	RSA (n=109)	P value
Age (mean ± SD)	37.3 ± 4.5	37 ± 4.3	Ns
N of SA (mean ± SD)	N.A.	2.6 ± 0.6	N.A.
GW of SA (mean ± SD)	N.A.	8 ± 2	N.A.
25(OH)D (mean ± SD, ng/ml)	22 ± 9	25 ± 11	0.03
AIDs (N/%)	37/47.4*	36/33*	0.049
Other AIDs (N/%)	9/11.5	15/13.7	Ns
AITD (N/%)	29/37.2*	20/18.3*	0.007
APS (N/%)	5/6.4	10/9.2	Ns
RA (N/%)	4/3.7	1/0.9	Ns
SJS (N/%)	1/1.3	3/2.7	Ns
UCTD (N/%)	2/2.5	3/2.7	Ns

RSA, recurrent spontaneous abortion; SA, spontaneous abortion; GW, gestation week; AIDs, autoimmune diseases; AITD, autoimmune thyroid disease; APS, antiphospholipid syndrome; SJS, Sjogren Syndrome; UCTD, undifferentiated connective tissue disease; RA, Rheumatoid Arthritis; N.A., not applicable; Ns, not significant. Continuous variables were expressed as mean and standard deviation (SD). Categorical variables were presented with absolute frequencies and percentages and compared using the Chi-squared test or Fisher's exact test when appropriate (*P values <0.05 between the groups).

Table II - HLA distribution in patients with or without autoimmune diseases.

		DQA1*0201/B1*02	DQA1*05/B1*02	HLA-DQ8	At least one DQ2
AIDs	RSA (n=35)	4/11.4	8/22.8	6/17.1	21/60
	Infertile (n=38)	6/15.8	12/31.6*	4/10.5	30/78.9
No AIDs	RSA (n=74)	8/10.8	18/24.3	7/9.4	53/71.6
	Infertile (n=40)	5/12.5	4/10*	7/17.5	28/70
AITD	RSA (n=20)	4/20	6/30	2/10	16/80**
	Infertile (n=29)	7/24.1	11/37.9	3/10.3	26/89.6**
Other	RSA (n=15)	1/6.7	2/13.3	4/26.7	5/33.4
	Infertile (n=9)	1/11.1	1/11.1	1/11.1	4/44.4

RSA, recurrent spontaneous abortion; AIDs, autoimmune diseases; AITD, autoimmune thyroid disorders; Other, other AIDs.

Groups were compared with Fisher's exact test (*P < 0.05 with the respect to no-AIDs; **P < 0.01 with the respect to other AIDs).

CARDIOVASCULAR RISK ASSESSMENT IN PATIENTS WITH AUTOIMMUNE RHEUMATIC DISEASES - ITALIAN SURVEY

P200

M. Fornaro¹, F.R. Spinelli², F. Cacciapaglia¹, F. Atzeni³, G. Erre⁴, A. Manfredi⁵, E. Bartoloni Bocchi⁶, M. Piga⁷, G. Sakellariou⁸, O. Viapiana⁹, E. Gremese¹⁰

¹Rheumatology Unit, Department of Emergency and Organs Transplantation - University and A.O.U. Policlinico of Bari;

²Rheumatology Unit, Department of Internal Medicine and Medical Speciality, Sapienza University of Rome; ³Rheumatology Unit, University of Messina; ⁴U.O.C. Reumatologia, Specialità Mediche - Azienda Ospedaliero Universitaria di Sassari; ⁵Rheumatology Unit, University of Modena and Reggio Emilia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Modena; ⁶Rheumatology Unit, Department of Medicine, University of Perugia; ⁷Rheumatology Unit, Department of Medical Sciences - University and A.O.U. Policlinico of Cagliari; ⁸Division of Rheumatology, University of Pavia, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; ⁹Rheumatology Unit, University of Verona; ¹⁰Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Objective. Cardiovascular (CV) disease is the leading cause of morbidity and mortality in patients with inflammatory arthritis. The growing attention to the CV risk characterizing patients with autoimmune inflammatory disease led EULAR to provide recommendations on CV risk management (1). To date, there are no data on the adherence to EULAR recommendation among Italian rheumatologists. Our objective was to measure the level of awareness and the attitude to manage CV risk.

Materials and Methods. Italian rheumatologists were invited to anonymously answer a web-based questionnaire designed by the steering committee of the Cardiovascular and Obesity in Rheumatic Diseases (CORDIS) study group of the Italian Society of Rheumatology. The first part of the questionnaire concerned demographic information; the subsequent questions concerned the attitude to assess CV risk and the limitations for not assessing, the specific CV risks considered in the clinical practice and their management. Data are presented using standard summary statistics and were expressed as mean±standard deviation or median (interquartile range) according to variables' distribution.

Results. One thousand-three hundred rheumatologists (of whom 500 are under 40 and 100 over 70 years of age) have been invited by email to complete the survey. The questionnaire has been filled by 102 rheumatologists (7.85%) (53 females and 49 males) with a median age of 38 years (32-48) and a median of 4 (0-15) years of specialization; 94 completed the questionnaire and 8 left it incomplete. Most of the physician who answered the questionnaire works in University Hospitals (67/94; 71.3%), 22 out of 94 (23.4%) in non-academic Hospitals, and the remaining 5.3% in territorial outpatient clinics.

When asked if they usually evaluate CV risk in patients with autoimmune rheumatic diseases, 61/94 (64.9%) answered yes and 33 no (35.1%); 82% of those who routinely assess the CV do it by themselves. The barriers limiting the assessment of CV risk included:

- 1) lack of time (26/61 42.6%);
- 2) complex management (4/61, 6.6%);
- 3) inadequate training (3/61, 4.9%).

As for the CV risk factors, lipid profile, hypertension and diabetes are assessed by most of the 94 rheumatologists who completed the survey (97.9%, 96.8% and 95.8%, respectively), family history by 85.1% and body mass index by 79.8% and waist circumference only by 27.7% of those who completed the survey.

Finally, only 20.2% stated that they manage by themselves CV risk in patients with autoimmune rheumatic diseases while 54.3% refer patients to other specialists and 25.5% to the general practitioner.

Conclusions. Despite the growing awareness on the CV risk characterizing patients with autoimmune rheumatic disease, about one-third of young Italian rheumatologists does not strictly adhere to the EULAR recommendations on CV management, mostly due to insufficient time during the routine care visits.

Reference

1. Agca R, et al. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 17-28.

Keywords: Cardiovascular risk assessment, Clinical practice, Real life.

DIFFUSE IDIOPATHIC SKELETAL HYPEROSTOSIS (DISH) IN TYPE 2 DIABETES: A NEW IMAGING POSSIBILITY AND A NEW BIOMARKER P201

A. Fassio¹, G. Adami¹, L. Idolazzi¹, C. Dartizio¹, E. Bosco¹, R. Negrelli², A. Giollo¹, M. Rossini¹, D. Gatti¹

¹U.O.C. Reumatologia, Verona; ²U.O.C. Radiologia, Verona

Background and Aim of the Study. Diffuse Idiopathic Skeletal Hyperostosis (DISH) is a chronic disease with an unclear pathophysiological basis, associated with metabolic condition such as type 2 diabetes mellitus (T2DM). We performed a cross-sectional study to investigate the prevalence of DISH through Dual Energy X-ray absorptiometry (DXA) Vertebral Fracture Assessment (VFA) in a group of postmenopausal women affected by T2DM. We also explored several biomarkers of bone turnover metabolism, including Wnt pathway modulators.

Methods. We selected postmenopausal women affected by T2DM. DXA VFA was performed to detect the presence of DISH. Serum samples were collected from all patients at the time of study recruitment.

Results. At VFA analysis, among 96 individuals enrolled in the study 20 (20.8%) showed features of DISH. No statistically significant difference was found for BMD values, be-

tween the DISH and NO DISH subgroups. Concerning blood biomarkers, DISH patients showed a significant difference only in the sclerostin serum levels (32 vs 35.5 pmol/L, for the DISH and NO DISH subgroup, respectively; $p=0.010$). After adjustment for confounding factors, sclerostin serum levels remained significantly lower in DISH group ($p=0.002$).

Conclusions. We demonstrated a non-negligible prevalence of DISH in a population of postmenopausal women affected by T2DM and suggested low serum sclerostin as a possible key feature associated with DISH presence. In addition, we propose DXA VFA analysis, whose radiation dose is considerably lower than conventional radiography, as a viable diagnostic and prognostic mean to obtain data not only on bone health, but also for the screening for DISH in subjects at risk.

Keywords: DISH, Diabetes mellitus type 2, DXA.

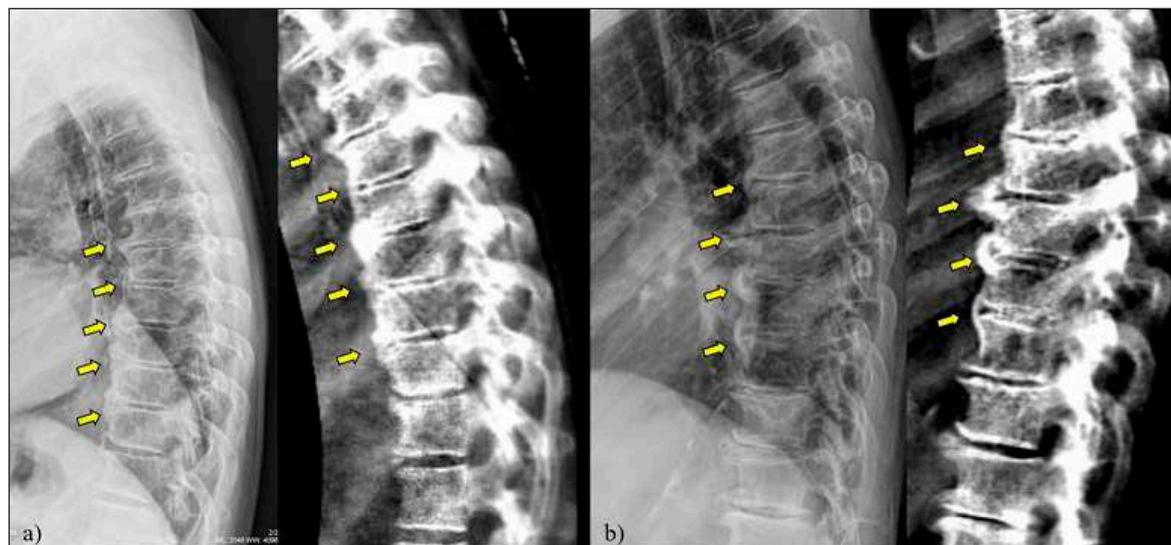


Figure 1 - Cases of DISH as documented by DXA-VFA and respective X-rays in two different type 2 diabetic women (patient A and patient B). X-Rays are reported on the left and VFA on the right, respectively.

LATENT TUBERCULOSIS INFECTION IN RHEUMATIC DISEASES: A REAL-LIFE STUDY OF THREE APULIAN CENTRES

P202

A. Abbruzzese¹, M. Fornaro¹, M.G. Anelli¹, V. Venerito¹, A. Semeraro², N. Maruotti³, F.P. Cantatore³, D. Goletti⁴, F. Iannone¹

¹Dipartimento delle Emergenze e Trapianto d'organo, U.O.C. di Reumatologia, Università degli Studi di Bari;

²U.O. di Reumatologia, ASL Taranto; ³U.O.C. Reumatologia Universitaria, Università degli Studi di Foggia;

⁴Istituto Nazionale per le Malattie Infettive, L. Spallanzani, Roma

Objectives. The aims of our study were to assess the prevalence in Apulia of latent tuberculosis infection (LTBI) among patients affected with rheumatic disease and to record the cases of tuberculosis (TB) infection among patients treated with biologic agents.

Methods. We analysed data of patients included in BIOPURE registry from 2008 to 2018, who underwent Quantiferon (QTF) test as routinely screening for biologic treatment. Demographic and clinical data were recorded at the time of the first QTF assessment and this time point was considered the "baseline" of the study. Data regarding further QTF tests performed during follow-up was also acquired by electronic charts. Prophylaxis administration and bDMARD treatments were recorded for patients with positive QTF test. All tuberculosis infections were recorded during the entire time of follow-up.

Results. Three thousand thirty-five patients (female 67.2%, mean age 52±18.3 years) were included in these study, 2692 patients (88.7%) had inflammatory arthritis (28.2% rheuma-

toid arthritis, 33% psoriatic arthritis and 27.4% spondyloarthritis), 129 (4.2%) patients had connective tissue disease, whereas 214 (7.1%) patients were affected by others rheumatic diseases. The prevalence of LTBI was 10.7% (326 patients) at baseline. Comparisons between positive and negative patients for QTF are reported in table 1. We acquired data of LTBI prophylaxis of 284 patients; 235 out 265 patients treated with isoniazid completed the treatment, whereas 19 out 19 patients treated with rifampicin completed the prophylaxis regimen. The main cause of isoniazid withdrawal was hypertransaminasemia, but 8 patients then completed prophylaxis with rifampicin. During the entire follow-up (42.6±30.5 months), we recorded 5 (0.02%) cases of primary TB infection in patients on anti-TNFalpha agents treatment, who had baseline screening negative for LTBI. Data and outcome of these patients are reported in table 2. The mean time of follow-up of patients on bDMARDs treatment with positive QTF at baseline was 52.7±35.2 months. bDMARD treatment regimens are reported

Table I - Comparisons between quantiferon positive and quantiferon negative patients.

	Quantiferon	
	Neg (%)	Pos (%)
Age (SD)	51,4 (18,9)	56,9 (11,8) *
Female (%)	1848 (68,4%)	186 (57,1%)*
Male (%)	854 (31,6%)	140 (42,9%)*
Diabetes (%)	190 (7)	38 (11,7) *
Bari (%)	1573 (58,2)	203 (62,3)
BAT (%)	12 (0,4)	4 (1,2)
Brindisi (%)	172 (6,4)	11 (3,4) *
Foggia (%)	193 (7,1)	7 (2,1) *
Lecce (%)	121 (4,5)	14 (4,3)
Taranto (%)	351 (13)	48 (14,7)
Other regions (%)	280 (10,4)	39 (12,0)
Rheumatoid arthritis (%)	758 (28,1)	96 (29,4)
Juvenile idiopathic arthritis (%)	1 (0)	0 (0)
Behcet's disease (%)	38 (1,4)	5 (1,5)
UCTD (%)	0 (0)	2 (0,6) *
SLE (%)	38 (1,4)	0 (0) *
Still's disease (%)	1 (0)	0 (0)
Idiopathic inflammatory myopathy (%)	27 (1)	1 (0,3)
Relapsing pericarditis (%)	1 (0)	0 (0)
Relapsing pleuropericarditis (%)	1 (0)	0 (0)
Psoriatic arthritis (%)	873 (32,3)	126 (38,7) *
Sjogren's disease (%)	19 (0,7)	1 (0,3)
Spondyloarthritis (%)	742 (27,5)	91 (27,9)
Systemic sclerosis (%)	41 (1,5)	1 (0,3)
Vasculitis (%)	31 (1,1)	2 (0,6)
Others (%)	131 (4,8)	1 (0,3) *

*p<0.05.

Table II - Demographic, clinical and outcome data of patients with TB infection during bDMARD treatment.

sex	Disease	Age	First QTF	Baseline chest X-ray	Therapy	Reactivation site	Outcome	Months from start of bDMARD
1 M	PsA	49	neg	neg	ADA	Bone	Resolution	60
2 M	AR	58	neg	neg	IFX+MTX	Lung	Resolution	26
3 F	PsA	61	neg	Neg	ETN+MTX	Lung	Resolution	16
4 M	SpA	58	neg	Neg	ETN+SSZ	Lung	Resolution	5
5 M	PsA	24	missing *	Neg	ADA	Lung	Resolution	3

* Screening with Mantoux and chest X-ray negative

Table III - bDMARDs treatment of 326 patients with LTBI during entire follow-up.

bDMARDs	Treatment regimens (no. 535)	Time of follow-up, months (mean±SD)
Etanercept	169	42±35.2
Adalimumab	106	36±26.4
Infliximab	28	51±34.8
Certolizumab	36	27±23.5
Golimumab	39	38±26.8
Abatacept	47	36±27
Tocilizumab	30	32±33.1
Rituximab	21	46±33.2
Others*	59	20±16.5

*2 Anakinra, 1 belimumab, 7 jak-inhibitors, 28 secukinumab, 12 ustekinumab

in table 3. No case of TB reactivation was found among patients with positive baseline QTF. Moreover, of 1563 (51.5%) patients who repeated QTF during follow-up, 62 (4%) of them showed a change in the test result. We observed a shift to a positive state in 36 patients with previous negative QTF test, whereas 26 patients with previous positive QTF showed a shift to a negative test during follow-up.

Conclusions. Our study shows a prevalence of LTBI of 10.7%

in Apulian patients affected with rheumatic disease. bDMARDs therapy appears to be safe in patients with positive QTF test treated according to current recommendations. However, cases of primary TB infections, especially in patients receiving anti-TNFalpha drugs, have been observed.

Keywords: *Tuberculosis, Quantiferon, Rheumatic diseases.*

PATIENT PERCEPTION OF DEPRESSIVE SYMPTOMS IN RHEUMATIC DISEASES: P203 A CROSS-SECTIONAL SURVEY

T. Schioppo¹, T. Ubiali², F. Ingegnoli^{1,2}, S. Ostuzzi³, M. Buoli^{1,4}, V. Bollati^{1,5}, R. Caporali^{1,2}

¹Università degli Studi di Milano; ²ASST Pini-CTO, Milano; ³ALOMAR Associazione Lombarda dei Malati Reumatici, Milano;

⁴IRCCS Ca Granda Policlinico, Milano; ⁵EPIGET Lab, Milano

Scopo del lavoro. Depressive symptoms play an important role in rheumatic musculoskeletal diseases (RMDs) clinical history, representing one of the most common medical comorbidities and the most frequent one among psychiatric conditions. Despite the growing interest on depressive symptoms in RMDs, current patient perception on this topic is unknown. Our study aimed to gauge the presence and the perception of depressive symptoms in RMDs patients by the Patient Health Questionnaire (PHQ-9).

Materiali e Metodi. Participants from within the no-profit association of patients with RMDs in Lombardy - Italy (ALOMAR) were invited to participate to this cross-sectional online survey between June and October 2019. The PHQ-9 rates the frequency of symptoms over the past 2 weeks on a 0-3 Likert-type scale. It contains the following items: anhedonia, depressed mood, trouble sleeping, feeling tired, change in appetite, guilt or worthlessness, trouble concentrating, feeling slowed down or restless, and suicidal thoughts. Patients were stratified as: <4 not depressed, 5-9 sub-clinical or mild depression, 10-14 moderate depression, 15-19 moderately severe depression and 20-27 severe depression. Variance one-way test has been performed to compare the difference between different diseases (inflammatory arthritis vs. connective tissue diseases/vasculitis vs other RMDs) in terms of PHQ-9 scores. Multivariate linear regression analysis was realized to study the association between PHQ-9 score and disease duration, age, age at diagnosis, gender, obesity/overweight, and fibromyalgia.

Risultati. 192 patients (124 inflammatory arthritis, 49 connec-

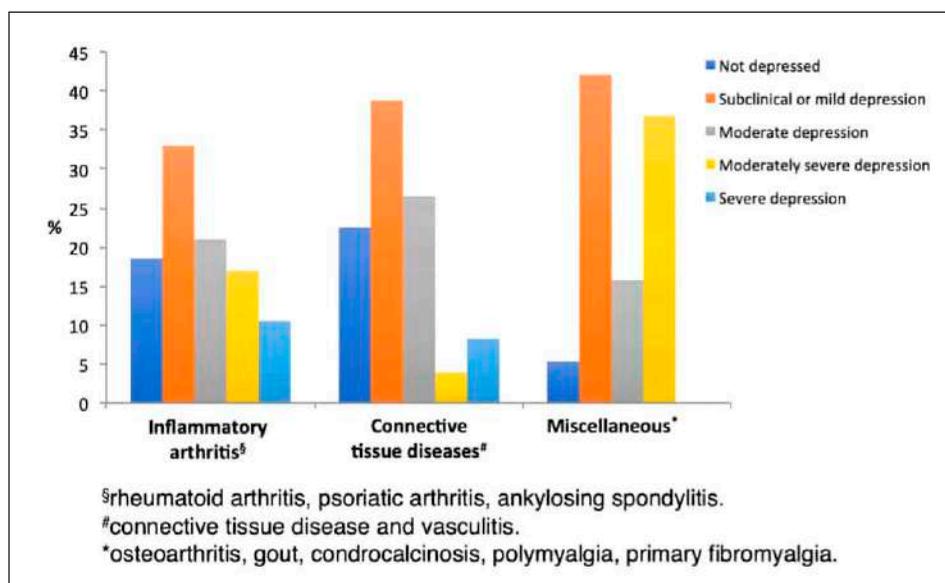
tive tissue diseases/vasculitis, and 19 other RMDs) took part in the study with a median age of 50 years. 46 of them had fibromyalgia and 23 were overweight.

Among respondents, only 35 (18.2%) were not depressed. Depression was sub-clinical or mild in 68 (35.4%), moderate in 42 (21.9%), moderately severe in 30 (15.6%), and severe in 17 (8.9%). Only sixteen (8.3%) respondents declared to have depressive symptoms and 7 of them were under psychiatric therapy. These results were confirmed for each group of diseases (see figure) without any statistically difference in terms of PHQ-9 values (p-value=0.27).

At multivariate linear regression analysis, age (p=0.04), fibromyalgia (p<0.001) and overweight/obesity (p<0.001) were significantly associated with the severity of depressive symptoms, as measured by PHQ-9.

Conclusioni. In this cohort, the percentage of RMD patients with depressive symptoms was even higher than data previously reported. We confirmed the well-known association between depressive symptoms and age, fibromyalgia and overweight. Moreover, this study highlights the relevant real-life burden of depressive symptoms in all RMDs and the lack of perception of this among RMD patients. The importance of screening psychiatric co-morbidities, particularly mood disorders, in patients with RMDs should be emphasized due to their prevalence and the fact that the treatment of psychiatric conditions seems to improve the global RMDs course.

Keywords: Malattie reumatiche, Sintomi depressivi, Questionario PHQ-9.



Patients with rheumatic musculoskeletal diseases stratify according to Patient Health Questionnaire (PHQ)-9.

EVALUATION OF DEPRESSIVE SYMPTOMS AND POSTPARTUM DEPRESSION USING THE EDINBURGH POSTNATAL DEPRESSION SCALE (EPDS) IN WOMEN WITH RHEUMATIC DISEASES: DATA FROM THE P-RHEUM.IT STUDY

P204

F. Crisafulli¹, M.C. Gerardi¹, A. Zanetti², G. Carrara², A. Bortoluzzi², M. Filippini³, M. Fredi², R. Gorla³, M.G. Lazzaroni¹, D. Lini¹, L. Moschetti¹, C. Nalli³, M. Taglietti³, S. Panaro¹, F. Regola¹, A. Lojaco⁴, S. Zatti⁴, F. Ramazzotto⁴, C.A. Scirè^{2,5}, L. Andreoli¹, F. Franceschini¹, A. Tincani¹, M.G. Anelli⁶, S. Bellando Randone⁷, A.L. Brucato⁸, V. Canti⁹, R. Caporali¹⁰, C.B. Chighizola¹¹, M.S. Chimentini¹², G. Crepaldi¹³, G. Cuomo¹⁴, M. Cutolo¹⁵, M.S. Cutro¹⁶, S. D'Angelo¹⁶, F. Danzo¹⁴, R. De Lorenzo⁹, G. Del Sordo¹⁷, M. Gerosa¹⁰, S. Guiducci⁷, M. Govoni¹⁸, F. Iannone⁶, A. Iuliano¹⁹, C. Lomater¹³, M. Maticci Cerinic⁷, M. Mosca²⁰, M. Nivuori⁸, M. Padovan¹⁸, S. Paolino¹⁵, G. Pazzola²¹, R. Perricone¹², C. Picchi⁸, E. Praino²², V. Ramoni²³, P. Rovere-Querini⁹, C. Salvarani²¹, L. Santo²², G.D. Sebastiani¹⁹, F. Serale²⁴, C. Tani²⁰

¹Reparto di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia; ²Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia; ³Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili; ⁴Ostetricia e Ginecologia, Spedali Civili e Università di Brescia; ⁵Dipartimento di Scienze Mediche - U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona, Ferrara; ⁶U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; ⁷U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; ⁸U.O. Medicina Interna, ASST-Fatebenefratelli, Milano; ⁹U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano; ¹⁰U.O. Reumatologia, CTO Gaetano Pini, Milano; ¹¹U.O. Reumatologia, Immunologia Clinica e Allergologia, Istituto Auxologico Italiano, Milano; ¹²U.O. di Reumatologia, Policlinico di Tor Vergata, Roma; ¹³S.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino; ¹⁴U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli, Napoli; ¹⁵U.O. Reumatologia Clinica, Ospedale Policlinico San Martino - Università di Genova; ¹⁶U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ¹⁷U.O.C. di Patologia Ostetrica, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ¹⁸U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; ¹⁹U.O. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ²⁰U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana; ²¹U.O. Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; ²²Servizio di Reumatologia ASL BT - Ospedale Mons. Dimiccoli, Barletta; ²³U.O. Reumatologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia; ²⁴U.O. Reumatologia, Ospedale Carle, Cuneo

Purpose. Postpartum depression (PPD) is a disorder affecting 10-15% of women annually with documented adverse outcomes for both mothers and children. Prevalence of PPD in

rheumatic diseases (RD) is still unknown. Our purpose was to assess the frequency of depressive symptoms and to identify risk factors among patients with RD.

Table I - Socio-demographic and clinical characteristics in patients with EPDS at risk and patients with normal values of EPDS.

	EPDS at risk n=8	EPDS not at risk n=44	p-value
Maternal age at conception, median (IQR)	32 (30 - 38)	33 (31 - 36)	
Disease duration (years), median (IQR)	4 (2 - 8)	6 (3 - 10)	
Rheumatic Diseases, n (%)			
· Rheumatoid Arthritis	2 (25)	6 (13.6)	0.3
· Psoriatic Arthritis	2 (25)	4 (9.1)	0.2
· Ankylosing spondylitis	1 (12.5)	1 (2.3)	0.3
· Juvenile Idiopathic arthritis	0	2 (4.5)	1
· Undifferentiated arthritis	1 (12.5)	1 (2.3)	0.3
· Systemic Lupus Erythematosus	0	8 (18.2)	0.3
· Systemic Sclerosis	0	2 (4.5)	1
· Sjögren's Syndrome	0	3 (6.8)	1
· Mixed connective tissue disease and overlap	0	1 (2.3)	1
· Undifferentiated Connective Tissue Disease	1 (12.5)	10 (22.7)	1
· Systemic vasculitis	0	1 (2.3)	1
· Anti-Phospholipid Syndrome and carrier	1 (12.5)	5 (11.4)	1
Ethnicity, n (%)			
·Caucasian	6 (75)	37 (84.1)	0.6
·Afro-American	0 (0)	3 (6.8)	1
·Arabian	0 (0)	1 (2.3)	1
·Asiatic	2 (25)	0 (0)	0.02
·Latin-American	0 (0)	3 (6.8)	1
High level of education (degree/post-degree), n (%)	3 (37.5)	17 (38.6)	0.9
Marital status (married/cohabitant), n (%)	7 (87.5)	37 (84.1)	0.8
Unemployed, n (%)	0	5/43 (11.6)	0.6
Smoker/Past-smokers, n (%)	2 (25)	16 (36.4)	0.7
History of anxiety/depression, n (%)	0	1 (2.3)	1
Fibromyalgia, n (%)	0	1 (2.3)	1
Nulliparous, n (%)	5/7 (71.4)	16 (36.4)	0.1
Adverse pregnancy outcomes, n (%)	1 (12.5)	5/43 (11.6)	0.9
Neonatal complications, n (%)	2 (25)	6/40 (15)	0.5
Breastfeeding, n (%)	3 (37.5)	29/42 (69)	0.1

Legend: EPDS, Edinburgh Postnatal Depression Scale; GH, global health; IQR, interquartile range.

Methods. The Italian P-RHEUM.it study is designed as a web-based longitudinal observational cohort study to collect data on pregnancies in RD. At baseline, socio-demographic parameters, obstetric history, comorbidities and clinical characteristics are reported. For each trimester, the course of maternal disease, medications, development of fetus and complications are reported. After delivery, pregnancy outcome and child development are collected. The Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) questionnaire is administered 30-60 days, 6 months and 12 months after delivery to identify women with possible PPD. Women with a score ≥ 9 or a positive response to question 10 (suicidal thoughts) must be considered at risk of PPD.

Results. From May 2018 to February 2020, 283 pregnancies were enrolled.

Among the 52 patients who completed the EPDS questionnaire 30/60 days after delivery, 8 (15%) had EPDS score at risk and 1 had a positive response to question 10 (the same patient had a score ≥ 9). Among these, a higher percentage

of nulliparous women and of women who did not breastfeed was observed, although not statistically significant (71.4% vs 36.4% $p=0.1$ and 37.5% vs 69% $p=0.1$; Table I). 24 patients completed the EPDS after 6 months: 5 (20%) had EPDS score 'at risk'. These women were referred to a psychological counselling but only 3 of them accepted to do it. None of these received a diagnosis of PPD.

Conclusions. The frequency of post-partum depressive symptoms among patients with RD, as assessed by the EPDS questionnaire, seems to be similar to that of general population. Unfortunately, only few women at risk of PPD underwent a psychological evaluation. Nulliparous women and those who did not breastfeed seems to be at higher risk of PPD, but more data are needed. There is a great need to unravel the issue of PPD in patients with RD in order to create structured pathways for psychological help.

Keywords: *Post partum depression, Screening, PRHEUM.it.*

FIGLI DI DONNE AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE: DATI DAL REGISTRO P-RHEUM.IT

P205

F. Regola¹, C. Nalli², A. Bortoluzzi³, G. Carrara³, F. Crisafulli¹, M. Filippini², M. Fredi¹, M.C. Gerardi¹, R. Gorla², M.G. Lazzaroni¹, D. Lini¹, A. Lojacono⁴, L. Moschetti¹, S. Panaro¹, F. Ramazzotto⁴, C.A. Scirè^{3,5}, M. Taglietti², A. Zanetti³, S. Zatti⁴, L. Andreoli¹, F. Franceschini¹, A. Tincani¹, M.G. Anelli⁶, S. Bellando Randone⁷, A.L. Brucato⁸, V. Canti⁹, R. Caporali¹⁰, C.B. Chighizola¹¹, M.S.Chimenti¹², G. Crepaldi¹³, G. Cuomo¹⁴, M. Cutolo¹⁵, M.S. Cutro¹⁶, S. D'Angelo¹⁶, F. Danzo¹⁴, R. De Lorenzo⁹, G. Del Sordo¹⁷, M. Gerosa¹⁰, S. Guiducci⁷, M. Govoni¹⁸, F. Iannone⁶, A. Iuliano¹⁹, C. Lomater¹³, M. Maticci Cerinic⁷, M. Mosca²⁰, M. Nivuori⁸, M. Padovan¹⁸, S. Paolino¹⁵, G. Pazzola²¹, R. Perricone¹², C. Picchi⁸, E. Praino²², V. Ramoni²³, P. Rovere-Querini⁹, C. Salvarani²¹, L. Santo²², G.D. Sebastiani¹⁹, F. Serale²⁴, C. Tani²⁰

¹Reparto Di Reumatologia E Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia; ²Reumatologia E Immunologia Clinica, Spedali Civili; ³Unità Di Epidemiologia, Società Italiana Di Reumatologia; ⁴Ostetricia E Ginecologia, Spedali Civili e Università di Brescia; ⁵Dipartimento di Scienze Mediche - U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona, Ferrara; ⁶U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; ⁷U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Careggi, Firenze; ⁸U.O. Medicina Interna, ASST-Fatebenefratelli, Milano; ⁹U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano; ¹⁰U.O. Reumatologia, CTO Gaetano Pini, Milano; ¹¹U.O. Reumatologia, Immunologia Clinica e Allergologia, Istituto Auxologico Italiano, Milano; ¹²U.O. di Reumatologia, Policlinico di Tor Vergata, Roma Tor Vergata; ¹³S.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino; ¹⁴U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli, Napoli; ¹⁵U.O. Reumatologia Clinica, Ospedale Policlinico San Martino - Università di Genova; ¹⁶U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ¹⁷U.O.C. di Patologia Ostetrica, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ¹⁸U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; ¹⁹UO Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ²⁰U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana; ²¹U.O. Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; ²²Servizio di Reumatologia ASL BT - Ospedale Mons. Dimiccoli, Barletta; ²³U.O. Reumatologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia; ²⁴U.O. Reumatologia, Ospedale Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. Ad oggi in letteratura sono disponibili solo pochi dati sullo sviluppo dei bambini nati da madri affette da malattie reumatiche. Il registro italiano P-RHEUM.it è uno studio multicentrico di tipo osservazionale sulle gravidanze in pazienti con malattie reumatiche. Lo scopo di questo studio è valutare lo sviluppo nei primi sei mesi di vita dei bambini nati dalle pazienti arruolate nel registro P-RHEUM.it.

Materiali e Metodi. Nello studio sono state arruolate pazienti con una diagnosi confermata di malattia reumatica. I dati clinici e laboratoristici delle pazienti sono stati raccolti al baseline, ad ogni trimestre di gravidanza e dopo il parto. È stato inoltre richiesto alle pazienti di compilare un questionario sullo sviluppo del bambino durante i primi due anni di vita.

Risultati. Sono stati analizzati i dati di 30 bambini (F:15, M:14, 1 non noto per dati incompleti), nati da madri con diagnosi di artrite reumatoide (AR, n:4), artrite psoriasica (AP, n:4), artrite indifferenziata (UA, n:2), lupus eritematoso sistemico (LES, n:3), Sindrome di Sjögren (SS, n:3), connettivite indifferenziata (UCTD, n:7), malattia di Behçet (BD, n:1), vasculiti sistemiche (VS, n:1) e positività agli anticorpi anti-fosfolipidi (aPL, n:5).

Durante la gravidanza 2 pazienti hanno sviluppato diabete gestazionale, 1 distacco di placenta, 1 rottura prematura delle

	AR (N=4)	AP (N=4)	UA (N=2)	LES (N=3)	SS (N=3)	UCTD (N=7) #	BD (N=1)	VS (N=1)	aPL (N=5)
Complicanze gravidiche *	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (20%)
IUGR	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Settimana gestazionale al parto	39.7 (39-40)	41.1 (40-41)	39.9 (39-40)	38.4 (38-38)	39.1 (39-39)	39.4 (39-40)	39.3 (39-39)	39 (39-39)	38 (37-38)
Parto pretermine (<37 settimana)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Peso alla nascita (kg)	3074 (2805-3318)	3053 (2941-3175)	3325 (3313-3338)	3430 (3180-3430)	3330 (3035-3380)	3285 (2863-3588)	3050 (3050-3050)	3710 (3710-3710)	2970 (2860-3153)
Lunghezza alla nascita (cm)	50 (48-50)	50 (48-50)	51 (49-51)	51 (50-50)	51 (50-53)	50 (49-51)	49 (49-49)	52 (51-51)	50 (49-51)
SGA	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Ricovero in Terapia Intensiva Neonatale	0 (0%)	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Punteggio APGAR >=7 al 1'	3 (75%)	4 (100%)	1 (50%)	3 (100%)	3 (100%)	5 (71.4%)	1 (100%)	1 (100%)	5 (100%)
Punteggio APGAR >=7 al 5'	4 (100%)	4 (100%)	1 (50%)	3 (100%)	3 (100%)	5 (71.4%)	1 (100%)	1 (100%)	5 (100%)
Malformazioni congenite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Malattie infettive esantematiche e gravi **	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Laringite	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Faringite	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Otite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Gastroenterite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (33.3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Congiuntivite	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (28.6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Dermatite atopica	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Bronchiolite	1 (25%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (66.7%)	1 (14.3%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (20%)
Malattie autoimmuni (inclusive celiachia, Kawasaki e alopecia) e asma	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Peso ai sei mesi di vita (kg)	6.7 (6.5-7.2)	6.2 (6.1-6.4)	7.4 (7.4-7.4)	8 (8-8)	7 (6.5-8.9)	7 (7-8)	7.3 (7.3-7.3)	10 (10-10)	7.5 (7-8)
Lunghezza ai sei mesi di vita (cm)	62 (60-66)	60 (60-60)	64 (64-64)	74 (74-74)	65 (63-68)	71 (69-72)	67 (67-67)	73 (73-73)	66 (64-68)
Capacità del bambino di rimanere seduto	2 (50%)	2 (50%)	0 (0%)	2 (66.7%)	2 (66.7%)	4 (57.1%)	1 (100%)	1 (100%)	2 (40%)

* Ipertensione gestazionale, pre-eclampsia, eclampsia, HELLP, diabete gestazionale, ipotiroidismo gestazionale, PROM, distacco di placenta

** Morbillo, Scarlattina, Rosolia, Scarlattinetta, Eritema infettivo, Esantema critico, Pertosse, Poliomielite, Rotavirus, Haemophilus Influenzae B, Parotite, Meningococco C e B, Pneumococco, Varicella

dati complete disponibili per 6 bambini

† Espressi come mediana [IQR]

membrane. Non sono stati registrati flare di malattia durante la gravidanza. Una paziente ha partorito pretermine fra la trentaquattresima e la trentasettesima settimana di gestazione. È stato inoltre registrato un caso di ritardo di crescita intrauterino (IUGR) e nessun caso di SGA (small for gestational age). Un bambino è stato ricoverato in terapia intensiva neonatale per sepsi e la maggior parte dei bambini è stata vaccinata secondo il piano nazionale vaccinale.

Durante i primi sei mesi di vita nessun bambino ha sviluppato una patologia esantematica, un'infezione grave, una malattia autoimmune o asma (Tabella).

Conclusioni. Nella quasi totalità dei casi i bambini nati da madri con malattia reumatica sono nati a termine e con normale peso alla nascita. Durante il follow-up non è stata osservata un'aumentata frequenza di infezioni o patologie autoimmuni. Il principale limite del presente studio è il numero limitato di bambini di cui sono disponibili ad oggi informazioni: saranno necessarie future analisi su un maggior numero di bambini per meglio indagare quest'argomento di grande interesse per le nostre pazienti.

Keywords: *Registro P-RHEUM.it, Gravidanza, Bambini.*

DECORSO E OUTCOME DELLE GRAVIDANZE IN PAZIENTI CON UCTD: DATI DALLO STUDIO P-RHEUM.IT

P206

F. Crisafulli¹, M.C. Gerardi¹, A. Zanetti², G. Carrara², A. Bortoluzzi², M. Filippini³, M. Fredi¹, R. Gorla³, M.G. Lazzaroni¹, D. Lini¹, C. Nalli³, M. Taglietti³, A. Lojaco⁴, S. Zatti⁴, F. Ramazzotto⁴, L. Moschetti¹, F. Regola¹, S. Panaro¹,^{2,5}, F. Franceschini¹, L. Andreoli¹, A. Tincani¹, M.G. Anelli⁶, S. Bellando Randone⁷, A.L. Brucato⁸, V. Canti⁹, R. Caporali¹⁰, C.B. Chighizola¹¹, M.S. Chimenti¹², G. Crepaldi¹³, G. Cuomo¹⁴, M. Cutolo¹⁵, M.S. Cutro¹⁶, S. D'Angelo¹⁶, F. Danzo¹⁴, R. De Lorenzo⁹, G. Del Sordo¹⁷, M. Gerosa¹⁰, S. Guiducci⁷, M. Govoni¹⁸, F. Iannone⁶, A. Iuliano¹⁹, C. Lomater¹³, M. Maticci Cerinic⁷, M. Mosca²⁰, M. Nivuroi⁸, M. Padovan¹⁸, S. Paolino¹⁵, G. Pazzola²¹, R. Perricone¹², C. Picchi⁸, E. Praino²², V. Ramoni²³, P. Rovere-Querini⁹, C. Salvarani²¹, L. Santo²², G.D. Sebastiani¹⁹, F. Serale²⁴, C. Tani²⁰

¹Reparto Di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia; ²Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia; ³Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili; ⁴Ostetricia e Ginecologia, Spedali Civili e Università di Brescia; ⁵Dipartimento di Scienze Mediche - U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona, Ferrara; ⁶U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; ⁷U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ⁸U.O. Medicina Interna, ASST-Fatebenefratelli, Milano; ⁹U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano; ¹⁰U.O. Reumatologia, CTO Gaetano Pini, Milano; ¹¹U.O. Reumatologia, Immunologia Clinica e Allergologia, Istituto Auxologico Italiano, Milano; ¹²U.O. di Reumatologia, Policlinico di Tor Vergata, Roma; ¹³S.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino; ¹⁴U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli, Napoli; ¹⁵U.O. Reumatologia Clinica, Ospedale Policlinico San Martino - Università di Genova; ¹⁶U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ¹⁷U.O.C. di Patologia Ostetrica, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ¹⁸U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; ¹⁹U.O. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ²⁰U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ²¹U.O. Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; ²²Servizio di Reumatologia ASL BT - Ospedale Mons. Dimiccoli, Barletta; ²³U.O. Reumatologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia; ²⁴U.O. Reumatologia, Ospedale Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. Alcuni studi hanno sottolineato il rischio di flare e complicanze ostetriche nelle gravidanze UCTD, nonché una possibile evoluzione in una connettivite definita dopo la gravidanza. Scopo dello studio è descrivere le gravidanze UCTD dello studio P-RHEUM.it, concentrandoci sugli outcome e sull'attività di malattia.

Materiali e Metodi. Lo studio italiano P-RHEUM.it è uno studio osservazionale longitudinale per la raccolta dei dati delle gravidanze in pazienti con malattie reumatiche. Per ogni trimestre vengono raccolti i dati sul decorso della malattia, la terapia, lo sviluppo fetale e le complicanze ostetriche; vengono inoltre registrati l'outcome di gravidanza e lo sviluppo dei bambini.

Il flare è stato definito come modifica della terapia durante la gravidanza a causa dell'attività di malattia. I dati sono espressi come mediana (IQR).

Risultati. Sono state analizzate 21 gravidanze in 21 pazienti con UCTD (età al concepimento: 34 anni [32-37]; durata di malattia: 7.3 anni [4.2-9.4]). Tre pazienti presentavano tiroidite autoimmune, 1 fibromialgia e 1 malattia polmonare cronica. Nei 12 mesi prima della gravidanza il Physician Disease Activity (PDA, 0-100) era 0 (0-4) ed è stato registrato 1 flare di malattia. Nove pazienti (42.9%) erano nullipare. Tutte le gravidanze erano spontanee e il tempo di concepimento era di 3 mesi (0-6). Non ci sono state gravidanze gemellari. Il trattamento all'inizio della gravidanza era: 70% idrossiclorochina, 80% aspirina a basso dosaggio; 10% steroidi, 10% cDMARDs.

Durante la gravidanza non sono stati registrati flare (PDA: 1° trimestre: 0 [0-1]; 2° trimestre: 1 [0-3]; 3° trimestre: 0 [0-0.5]). In 5 gravidanze (23.8%) si sono verificate complicanze ostetriche: 1 diabete, 1 ipotiroidismo, 1 colestasi, 3 rottura pretermine di membrane. Non sono stati osservati pre-eclampsia, eclampsia, HELLP, IUGR.

I nati vivi rappresentavano il 95.2% (maschi: 52.6%; femmine: 47.4%); si è verificata 1 morte endouterina (4,8%). È stato registrato un parto pretermine <37^a settimana; nessuna nascita pretermine grave e nessuno SGA (peso alla nascita: 3185 gr [2882-3489]). Tutti i neonati avevano un normale APGAR a 1-5 minuti; nessuno è stato ricoverato in terapia intensiva.

Dopo 30-60 giorni dal parto, il 54.9% delle madri allattava al seno, il 15.8% con latte in formula e il 26,3% con allattamento misto.

Dei 9 bambini di cui erano disponibili i dati a 6 mesi, tutti hanno ricevuto almeno un vaccino e nessuno ha sviluppato malattie esantematiche né autoimmuni. Tutte le 9 pazienti che hanno completato il follow-up di 6 mesi dopo il parto presentavano malattia stabile, senza nuovi sintomi e senza necessità di modifiche terapeutiche.

Conclusioni. In questa coorte, il 95.2% delle gravidanze ha avuto outcome favorevole. La malattia è rimasta stabile durante la gravidanza e nei 6 mesi dopo il partum. Nei primi 6 mesi di vita, i bambini nati da madre con UCTD sembrano essere sani, senza malattie autoimmuni né complicanze maggiori.

Keywords: Gravidanze, UCTD, PRHEUM.it.

IL PUNTO DI VISTA DEL PAZIENTE SUGLI ASPETTI NON FARMACOLOGICI RILEVANTI PER LA RICERCA CLINICA NELLE MALATTIE REUMATICHE

P207

T. Schioppo¹, T. Ubiali², F. Ingegnoli^{1,2}, S. Ostuzzi³, M. Buoli^{1,4}, V. Bollati^{1,5}, R. Caporali^{1,2}

¹Università degli Studi di Milano; ²ASST Pini-CTO, Milano; ³ALOMAR Associazione Lombarda dei Malati Reumatici, Milano;

⁴IRCCS Ca Granda Policlinico, Milano; ⁵EPIGET Lab, Milano

Scopo del lavoro. L'approccio della ricerca clinica nel campo delle malattie reumatiche (MR) è sempre più complesso. Il coinvolgimento dei pazienti in questo ambito è considerato una risorsa importante per ottenere informazioni rilevanti e arricchirla con esperienze e capacità uniche. Nonostante il crescente interesse per gli aspetti non farmacologici nella ricerca clinica, il punto di vista dei pazienti è ancora poco noto. Lo scopo del nostro lavoro era esplorare l'opinione dei pazienti italiani per indentificare e, in seguito, classificare le loro priorità nell'ambito della ricerca clinica.

Materiali e Metodi. È stato organizzato, quindi, un incontro strutturato tra medici e un paziente esperto per stilare una lista di aspetti non farmacologici potenzialmente rilevanti. È stato, quindi, distribuito un questionario anonimo on-line. Ai partecipanti veniva richiesto di indicare la priorità per i seguenti argomenti: alimentazione/alcol, inquinamento ambientale, fumo di sigaretta, tipo di attività lavorativa, vita sociale, attività fisica, benessere psicologico/stress, terapie alternative, rapporto medico/paziente. Infine, ai pazienti è stato richiesto di spiegare il motivo per cui un argomento era importante: prevenzione di malattia, arresto della progressione di malattia, miglioramento dei sintomi o guarigione dalla malattia. Il questionario è stato distribuito tra giugno e ottobre 2019.

Risultati. 200 pazienti reumatici hanno completato il questionario: 130 con artriti infiammatorie, 50 con connettiviti o vasculiti e 20 con altre MR quali osteoartrosi, gotta, condrocalcinosi, polimialgia e fibromialgia primaria. 178 partecipanti erano di sesso femminile, l'età media era 50 anni e la durata mediana di malattia era 7 anni. L'argomento più votato

tra i nove identificati è stato il rapporto medico-paziente: 188 (94%) partecipanti hanno considerato questo argomento molto o estremamente importante. Quindi, in ordine discendente, i pazienti hanno valutato come molto o estremamente importante: il benessere psicologico/stress 185 (92.5%), l'attività fisica 155 (77.5%), l'alimentazione e l'alcol 150 (75%), le terapie alternative 144 (72%), l'attività lavorativa 144 (72%), l'inquinamento ambientale 134 (67%), la vita sociale 121 (60.5%) e il fumo di sigaretta 119 (59.5%). Gli argomenti considerati rilevanti erano percepiti come in grado di influenzare i sintomi. L'inquinamento ambientale e il fumo di sigaretta sono stati ritenuti determinanti per la prevenzione delle MR. Una minor quota di pazienti confidava che la ricerca potesse aiutare ad arrestare la progressione di malattia o a raggiungere la guarigione.

Conclusioni. L'approccio olistico, inteso come consulto medico e benessere psicologico, è stato giudicato come l'elemento più determinante nell'influenzare la percezione di malattia. Raccogliendo le opinioni dei pazienti su temi non farmacologici legati alla ricerca clinica, questo questionario ha dimostrato come il coinvolgimento attivo del paziente sia essenziale per realizzare studi traslazionali di buona qualità e per migliorare gli outcome clinici stessi.

Ringraziamo ALOMAR e il Gruppo Italiano per la Lotta alla Sclerodermia (GILS).

Keywords: Malattie reumatiche, Ricerca clinica, Aspetti non farmacologici.

Classifica	Argomento	Non o poco importante	Molto o estremamente importante
1	Rapporto medico-paziente, n (%)	12 (6.0)	188 (94.0)
2	Benessere psicologico/stress, n (%)	15 (7.5)	185 (92.5)
3	Attività fisica, n (%)	45 (22.5)	155 (77.5)
4	Alimentazione/abitudini alimentari/alcool, n (%)	50 (25.0)	150 (75.0)
5	Terapie alternative, n (%)	56 (28.0)	144 (72.0)
6	Attività lavorativa, n (%)	56 (28.0)	144 (72.0)
7	Inquinamento ambientale, n (%)	66 (33.0)	134 (67.0)
8	Vita sociale, n (%)	79 (39.5)	121 (60.5)
9	Fumo di sigaretta, n (%)	81 (40.5)	119 (59.5)

CONFRONTO DEI LIVELLI DELLA PROTEINA STING E DI CITOCHINE PRO-Infiammatorie NEL LIQUIDO SINOVIALE DI PAZIENTI CON DIVERSE ARTROPATIE

P208

A. Scanu¹, R. Luisetto², P. Galozzi¹, F. Oliviero¹, A. Ortolan¹, M. Lorenzin¹, M. Felicetti¹, A. Doria¹, R. Ramonda¹

¹Cattedra e U.O.C. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina-DIMED, Università di Padova;

²Dipartimento di Scienze Chirurgiche Oncologiche e Gastroenterologiche, Università di Padova

Scopo del lavoro. La proteina STING (stimolatore dei geni dell'interferone) è una molecola associata al reticolo endoplasmatico (ER) che induce la produzione di citochine pro-infiammatorie. La sua espressione è regolata negativamente dal fattore di trascrizione nucleare eritroide-2 (Nrf2).

Nel nostro studio abbiamo valutato i livelli e l'espressione di STING e la sua relazione con l'infiammazione locale nel liquido sinoviale (SF) di pazienti con artrite psoriasica (PsA), artrite reumatoide (RA), gotta, artrite indotta da cristalli di pirofosfato di calcio (CPP-IA), artrosi (OA) e OA con cristalli di CPP (OA+CPP).

Materiali e Metodi. SF prelevati da 72 pazienti non trattati con diverse artropatie, sono stati analizzati per determinare il n. di globuli bianchi (WBC) e la percentuale di cellule polimorfonucleate (PMN). I livelli di IL-8, IL-6, IL-1 β e STING intra- ed extra-cellulare nei SF sono stati determinati mediante ELISA. L'espressione di STING e Nrf2 è stata valutata tramite RT-PCR.

Risultati. I livelli di WBC erano più alti nei SF di gotta ($26,74 \pm 18,94 \times 10^3/\text{mm}^3$), mentre i pazienti con OA e OA+CPP avevano una conta leucocitaria più bassa ($0,32 \pm 0,3 \times 10^3/\text{mm}^3$, $0,23 \pm 0,23 \times 10^3/\text{mm}^3$). I SF da artriti infiammatorie presentavano elevate percentuali di PMN (gotta: $86 \pm 10\%$, CPP-IA: $83,33 \pm 8,33\%$, RA: $73,25 \pm 15,65\%$, PsA: $49,5 \pm 36,34\%$). STING extracellulare è stata determinata solo nei SF di OA ($425,45 \pm 395,05$ pg/ml), OA+CPP ($200 \pm 151,33$ pg/ml) e CPP-IA ($508,33 \pm 57,95$ pg/ml). I livelli di STING intracellulare erano simili e più elevati nei SF di gotta ($91,63 \pm 32,5$ pg/ml) e RA ($88,6 \pm 16,73$ pg/ml), mentre rimanevano sotto il limi-

te di rilevazione nella PsA. La concentrazione di IL-6 era inferiore nei SF di OA ($334,39 \pm 361,81$ pg/ml) e OA+CPP ($393,04 \pm 73,89$ pg/ml) rispetto a quelli di artriti infiammatorie (PsA: $3772,61 \pm 491,48$ pg/ml; RA: $17056,67 \pm 1714,7$ pg/ml; gotta: $19346,67 \pm 63,69$ pg/ml; CPP-IA: $20350,56 \pm 109,56$ pg/ml). I pazienti con gotta e RA avevano i livelli più alti di IL-8 ($1871,75 \pm 350,33$ pg/ml; $2104,7 \pm 35,52$ pg/ml) e IL-1 β ($33,98 \pm 21,36$ pg/ml; $43,16 \pm 22,14$ pg/ml), mentre l'OA mostrava le concentrazioni più basse (IL-8: $22,28 \pm 11,17$ pg/ml; IL-1 β : $0,42 \pm 0,18$ pg/ml). Nel gruppo totale di pazienti, abbiamo trovato una correlazione negativa tra STING extracellulare e IL-8 ($r = -0,53$; $p = 0,0013$) e IL-1 β ($r = -0,50$; $p = 0,0025$). Una correlazione positiva è stata osservata tra STING intracellulare e IL-8 ($r = 0,502$; $p = 0,008$), IL-1 β ($r = 0,51$; $p = 0,006$) e IL-6 ($r = 0,513$; $p = 0,006$). I livelli più bassi di mRNA di STING sono stati identificati nella PsA, mentre i più alti nella CPP-IA (6 volte rispetto a PsA). Nrf2 non era espresso nell'OA. I livelli di mRNA di Nrf2 nei SF di gotta, RA e CPP-IA erano 2 volte superiori rispetto a quelli di PsA e OA+CPP.

Conclusioni. Questo studio è il primo ad identificare la proteina STING nel SF. Gli alti livelli di STING extracellulare nei SF di OA, OA+CPP e CPP-IA potrebbero dipendere dall'attivazione di fattori che ne riducono l'interazione con l'ER. L'alta concentrazione di STING nell'OA inoltre potrebbe essere dovuta all'assenza di Nrf2, mentre altri fattori di regolazione potrebbero essere coinvolti nella PsA.

Keywords: Liquido sinoviale, Infiammazione, Citochine.

PREDICTORS OF SUSTAINED 6 MONTHS REMISSION AND FLARE IN PATIENTS WITH POLYMYALGIA RHEUMATICA**P209**

C. Perricone, E. Fiumicelli, G. Cafaro, A.F. Bonifacio, R. Bursi, E. Marcucci, I. Riccucci, E. Bartoloni Bocci, R. Gerli
Reumatologia, Dipartimento di Medicina e Chirurgia, Università di Perugia

Background. Polymyalgia rheumatica (PMR) is a common inflammatory condition affecting elderly people and involving the girdles. The mainstay of treatment is oral glucocorticoids (GC), usually around 10-15 mg/day of prednisolone, with a dramatic response in most cases. However, long-term treatment with GC is frequently required, in some cases remission cannot be achieved or, even when 12 months remission is achieved, relapse can occur. To date, few papers investigated the predictive factors of response to GC therapy suggesting a role for weight, elevated plasma viscosity and lower C-reactive protein (CRP) at 6 months as a predictor for 12 months remission. There are no data on predictor factors of disease relapse after 6 months sustained remission.

Methods. We reviewed 74 patients with PMR treated with GC for more than 6 months between October 2008 and June 2020. We compared the clinical findings between patients who achieved remission within 6 months and maintained it for at least 6 months and those who did not. Remission was defined as the absence of clinical symptoms, GC dosage <7.5 mg/day of prednisone equivalents and normal levels of ESR and CRP. **Results.** Among 74 patients (baseline F:M 30:44, mean age 79.2±6.4, mean ESR 46.9±26.9 mm/h, mean CRP 6.4±11.9 mg/dl), 63 achieved a remission at 6 months (85.1%). The mean time to remission was 2.3±1.5 months. At baseline, the serum CRP levels of patients who did not achieve remission (15.1±25.3 mg/dl) were significantly higher than those who

achieved remission (4.8±6.6 mg/dl, p=0.03). No differences in age, sex, ESR, initial GC dosage, type of steroid, positivity for anti-CCP and rheumatoid factor were observed. Remission was maintained for 12.5±6.2 months. After this period, 18/63 (28.6%) patients had a disease flare. Interestingly, only 5/18 (27.8%) patients could suspend GC and mean prednisone dosage at flare was 4.1±2.5 mg/day. There were no differences in ESR and CRP mean levels at flare compared to baseline (37.3±23.5 mm/h and 2.7±2.8 mg/dl, respectively) despite a trend to lower levels. Multivariate logistic regression analysis showed that increased CRP at baseline was the only negative predictor of remission at 6 months.

Conclusions. Remission of PMR at 6 months, according to GCs therapy guidelines, is relatively satisfactory. However, patients may require long-term therapy and often have a flare, usually after 12 months of follow-up. It is likely that 6 months remission is a predictor of 12 months remission, as recently suggested. Moreover, elevated CRP at baseline is a negative predictive factor for achievement of remission at 6 months. Interestingly, inflammatory markers, particularly CRP, can be reduced after long-term GC treatment despite the occurrence of a flare. Finally, true remission should include complete withdrawal of GCs since the need of even low-dose GC is predictive of a subsequent flare.

Keywords: Polimialgia reumatica, Glucocorticoidi, Remissione.

VALUTAZIONE A LUNGO TERMINE DELLA SINDROME ALGODISTROFICA DOPO TRATTAMENTO CON NERIDRONATO EV. STUDIO MONOCENTRICO LONGITUDINALE SU UNA COORTE DI 71 PAZIENTI

P210

G. Calabrese^{1,2}, C. Crotti², F. Zucchi², R. Caporali^{1,2}, M. Varenna²

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e Comunità, Università degli Studi di Milano;

²Dipartimento di Reumatologia. ASST-Gaetano Pini-CTO. Milano

Scopo del lavoro. La sindrome algodistrofica (Complex Regional Pain Syndrome: CRPS-1) è una patologia estremamente dolorosa e disabilitante. Una terapia precoce sembra avere un ruolo protettivo nei confronti di una cronicizzazione di malattia e la presenza di deficit funzionali permanenti. Lo scopo del lavoro è stato valutare l'outcome di malattia in una coorte di pazienti affetti da CRPS-1 dopo trattamento con neridronato (NER) 100 mg EV per quattro infusioni secondo schema registrato da AIFA.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati soggetti con diagnosi di CRPS-1, secondo i criteri IASP 2012, e trattati con NER 100 mg EV per quattro infusioni tra Marzo 2013 e Maggio 2017. In tale occasione, sono stati raccolti i dati clinici e demografici dei pazienti mediante un questionario. È stata successivamente condotta una survey per valutare gli outcome di malattia aggiornata al Giugno 2020 (T1), sottoponendo ai pazienti lo stesso questionario compilato alla valutazione basale. I confronti tra medie sono stati effettuati con il test T di Student.

Risultati. Nel periodo compreso tra Marzo 2013 e Maggio 2017 sono stati osservati 180 pazienti con nuova diagnosi di CRPS-1 (età media 55.3 ± 13.7 , 32% M, 43.9% CRPS-1 mano, durata di malattia 10.6 ± 74.2 mesi, VAS basale 57.1 ± 23.9 mm). A tale popolazione è stata proposta una survey per via telefonica e per 71 soggetti è stato possibile effettuarla (età media 60.1 ± 12.7 , 32.4% M, 39.4% mano; non differenze significative rispetto al campione totale). L'outcome globale di malattia è risultato: completa risoluzione di malattia nel 76% dei casi (54/71); guarigione con reliquati 16.9% (12/71); persistenza di malattia 7.1% (5/71).

Il confronto tra la VAS basale e la VAST1 mostra una riduzione statisticamente significativa (VAS basale 57.1 ± 23.9 vs 14.0 ± 24.9 , $p < 0.00001$). Oltre il 56% dei soggetti mostrava una completa risoluzione dei sintomi e segni legati alla CRPS-1 a distanza dal trattamento (follow-up medio 236.4 ± 1432.7 mesi). La valutazione del dolore attraverso lo Short-Form McGill Pain Questionnaire ha mostrato un significativo miglioramento nel punteggio globale (Tot score T0 19.9 ± 10.1 vs Tot score T1 3.5 ± 6.6 , $p = 0.00001$), nei domini sensory (14.1 ± 7.5 vs 2.2 ± 4.4 , $p = 0.00001$) ed affective (5.1 ± 3.4 vs 1.3 ± 2.4 , $p = 0.00001$). Il recupero funzionale a livello della mano è confermato dal punteggio del questionario "Disability of the Arm, Shoulder and Hand (DASH)", con un valore medio di 0.6 ± 0.9 ; analogo risultato è stato ottenuto a livello del piede mediante il questionario di valutazione della disabilità dell'American Orthopedic Foot and Ankle Society's (AOFAS), (84.5 ± 18.9).

Conclusioni. Lo studio mostra che i soggetti trattati con NER 100 mg EV secondo schema validato e valutati longitudinalmente hanno un significativo vantaggio sugli outcome di malattia sia in termini di sintomatologia dolorosa (VAS pain score e McGill Questionnaire), sia in termini funzionali (DASH e AOFAS Questionnaire), con percentuali di remissione significativamente superiori a quanto riportato in Letteratura da analoghi studi longitudinali.

Keywords: *Sindrome algodistrofica, Outcome di malattia, Dolore.*

GLI EVENTI AVVERSI RENALI IMMUNO-MEDIATI INDOTTI DA bDMARDs E tDMARDs IN PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

P211

E. Chessa, M. Piga, A. Floris, M. Congia, M.M. Angioni, I. Cangemi, A. Mathieu, A. Cauli

U.O.C. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Cagliari e Università degli Studi di Cagliari, Monserrato

Scopo del lavoro. I farmaci biologici possono determinare lo sviluppo paradossale di eventi avversi renali immuno-mediati (EARI). Una revisione sistematica della letteratura (SLR) nel 2014 ha descritto le caratteristiche associate all'uso di anti-TNF-alfa, Tocilizumab e Abatacept. Scopo di questo studio è aggiornare i dati della letteratura sugli EARI in pazienti affetti da malattie reumatiche infiammatorie croniche trattati con farmaci biologici (bDMARDs) e sintetici con target specifico (tsDMARDs).

Materiali e Metodi. È stata eseguita una SLR, secondo le linee guida PRISMA, per articoli pubblicati tra il 01/01/2014 e il 01/01/2020 riguardanti lo sviluppo di EARI in pazienti adulti affetti da Artrite Reumatoide (AR), Artrite Psoriasica (APs), Spondilite Anchilosante (SA) e Lupus Eritematoso Sistemico (LES) in trattamento con bDMARDs o tsDMARDs. Sulla base delle manifestazioni cliniche, laboratoristiche e istologiche i casi identificati sono stati classificati come:

- glomerulonefrite associata a vasculite sistemica (GNSV);
- glomerulonefrite in corso di LES o di sindrome lupus-like (GNLS);
- malattia autoimmune renale isolata (IARD). Per definire se gli EARI fossero specificamente secondari all'assunzione dei farmaci è stato applicato il "WHO-UMC system for standardized case causality assessment", classificando gli eventi avversi in 6 categorie (da "certi" a "non classificabili").

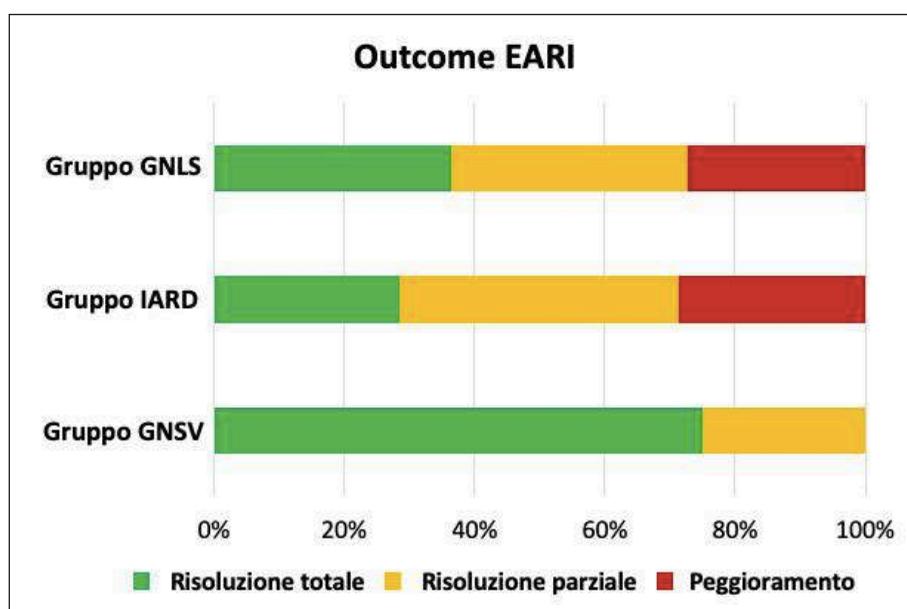
Risultati. Ventidue casi (10 AR, 9 LES, 1 APs, 1 SA, 1 overlap AR/LES) da un totale di 15 articoli sono stati identificati attraverso la revisione di 875 voci della letteratura internazio-

nale. Il farmaco più spesso associato allo sviluppo di EARI è stato Rituximab (6 casi, 27,3%) seguito da Belimumab (3 casi, 13,6%), Etanercept, Abatacept e Tocilizumab (2 casi, 9,1%); un solo caso riportato per Secukinumab, Ustekinumab, Tofacitinib, Adalimumab, Infliximab, Certolizumab Pegol e Golimumab (4,5%) e nessuno per Apremilast e Baricitinib. I casi sono stati classificati come 11 GNLS (età media 36,1 anni), 7 IARD (60,4 anni) e 4 GNSV (50 anni). Del gruppo delle GNLS, 10 casi, trattati con Belimumab o Rituximab, mostravano una bassa probabilità di attribuzione dell'EARI al farmaco, essendo stati documentati in pazienti con una precedente diagnosi di LES o di glomerulonefrite lupica.

Gli EARI sono comparsi entro una mediana di 6 mesi (IQR 2-7 mesi) dal trattamento, ma in 4 casi si sono manifestati dopo 2 anni (18,2%). Alla comparsa dell'evento renale, in tutti i casi è stato sospeso il farmaco. Una prognosi migliore è risultata associata alle GNSV, trattate più aggressivamente con corticosteroidi e immunosoppressori, mentre una prognosi peggiore è risultata associata alle IARD e alle GNLS (Figura 1).

Conclusioni. I bDMARDs e tsDMARDs possono causare eventi avversi renali immuno-mediati. Tale evenienza, seppur rara, può avere prognosi infausta. Pertanto, nel sospetto di EARI il farmaco dovrebbe essere sospeso ed il trattamento instaurato precocemente sulla base delle manifestazioni cliniche e del risultato della biopsia renale.

Keywords: Nefropatia, Effetto avverso immunomediato, bDMARDs e tsDMARDs.



ARTRITE CRONICA INFIAMMATORIA COME ESORDIO DI MORBO DI WHIPPLE: CARATTERISTICHE CLINICHE E LABORATORISTICHE IN UNA CASISTICA MONOCENTRICA P212

R. Agarinis, L. Quartuccio, I. Giovannini, G. Del Frate, S. Zandonella Callegher, S. Sacco, G. De Marchi, S. De Vita
Clinica Reumatologica di Udine

Introduzione. Il morbo di Whipple (WD) è una rara malattia infettiva cronica causata dal batterio *Tropheryma Whipplei*, che in soggetti immunologicamente predisposti è in grado di proliferare nella mucosa intestinale e disseminarsi nell'organismo determinando un quadro multi-sistemico di lunga durata e fatale in assenza di terapia adeguata. Il coinvolgimento articolare è frequente e precoce, e rappresenta la sintomatologia per cui il paziente giunge all'attenzione del reumatologo.

Obiettivi. Descriviamo la nostra casistica evidenziandone le

principali caratteristiche cliniche e laboratoristiche (Tabella I). **Casi Clinici.** Nei CASI 1-3 l'esordio è avvenuto tra i 33 e 49 anni, nel CASO 4 a 70 anni; la latenza diagnostica media è stata di 9 ± 2.94 anni.

La malattia si era presentata all'esordio con coinvolgimento articolare in 4/4, flogosi sistemica in 3/4, mentre l'impegno intestinale (diarrea) era presente in 2/4. Prima della diagnosi di WD, in tutti i pazienti era stata formulata diagnosi di artrite cronica sieronegativa: tutti erano stati trattati a lungo con csDMARDs (MTX 4/4, OH-CLQ 4/4, colchicina 2/4; LEF

Tabella 1 - Tabella riassuntiva.

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4
Notizie anamnestiche				
Età all'esordio	33 aa	41 aa	49 aa	70 aa
Latenza diagnostica	11 a	7 aa	6 aa	12 aa
csDMARDs	-MTX -OH-CLQ -LEF	-MTX -OH-CLQ -colchicina	-MTX -OH-CLQ -colchicina	-MTX -OH-CLQ
bDMARDs	-TNFi -Abatacept -Tocilizumab	-TNFi -Anakinra -Tocilizumab	-TNFi -Abatacept -Anakinra -Tocilizumab	Nessuno
Caratteristiche cliniche				
Articolare	+	+	+	+
GE (diarrea)	+	+	+	+
Calo ponderale	+	+	-	+
Sistemico (febbre)	+	+	+	-
Sistemico (flogosi)	+	+	+	+
Dermatologico (eritema nodoso)	+	+	-	-
Dermatologico (iperpigmentazione)	+	-	-	-
Linfonodale (linfadenomegalia)	+	+	+	+
Neurologico (SNC)	+	-	-	+
	(oftalmoplegia)			(rallentamento ideomotorio, lesioni RMN)
Diagnostica				
EGDS: presenza granuli PAS+	+* (granulo unico)	+	-	+
PCR: liquor	In elaborazione	Non eseguita rachicentesi	Non eseguita rachicentesi	Non eseguita rachicentesi
PCR: duodeno	+* (positività tardiva)	Non eseguita	+	+
PCR: sangue	-	+	-	+
PCR: saliva	+	+	+	+
PCR: feci	+	+	+	+
PCR: urine	Non eseguita	-	Non eseguita	+
Terapia e follow-up				
Terapia per WD	Ceftriaxone 3 settimane → Doxiciclina + OH-CLQ	Ceftriaxone 2 settimane → Trimetoprim/ Sulfametossazolo	Ceftriaxone 2 settimane → Doxiciclina + OH-CLQ	Ceftriaxone 4 settimane → Trimetoprim/ Sulfametossazolo
Recidiva	+	-	-	-
	(eritema nodoso, febbre)			

Legenda: aa=anni; bDMARS=biological disease modifying anti-rheumatic drugs; csDMARDs=conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs; LEF=leflunomide; MTX=metothexate; OH-CLQ=idrossiclorochina; TNFi= TNFalpha inhibitors.

1/4) e 3/4 con bDMARDs (TNFi 3/3, tocilizumab 3/3, anakinra 2/3, abatacept 2/3).

Alla diagnosi di WD i pazienti presentavano coinvolgimento articolare (4/4), sistemico (febbre 3/4; indici di flogosi elevati 4/4), gastrointestinale (calo ponderale 3/4; diarrea 4/4), linfonodale (linfoadenomegalia 4/4), dermatologico (eritema nodoso 2/4; iper-pigmentazione cutanea 1/4). In 2/4 è stato evidenziato un coinvolgimento neurologico (1/4 oftalmoplegia; 1/4 rallentamento ideo-motorio e lesioni infiammatorie evidenziate alla RMN): solo nel primo caso è stata eseguita una rachicentesi diagnostica per WD-PCR (Polymerase Chain Reaction) su liquor, ancora in refertazione. In tutti i casi è stata esclusa un'endocardite. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a EGDS per la ricerca di granuli PAS+ su biopsia duodenale e WD-PCR su campioni biologici (sangue, saliva, feci, campione istologico, urine e liquor cefalorachidiano).

WD è stato trattato con ceftriaxone per 2-4 settimane, seguito da Trimethoprim-Sulfometoxazolo (2/4) oppure Doxiciclina + OH-CLQ (2/4).

Il trattamento è risultato efficace in tutti i pazienti; in 1/4 è stato necessario avviare in seguito terapia con infliximab 5 mg/kg per recrudescenza di eritema nodoso e febbre.

Conclusioni. WD è da considerare nella diagnosi differenziale in pazienti affetti da artrite cronica sieronegativa, anche quando la comparsa di sintomi sistemici o gastro-intestinali è solo successiva. Tale artrite spesso risulta resistente o steroide-dipendente. La diagnosi è ancora oggi tardiva: nel 50% dei casi WD è confuso con altre forme di artrite e riceve un trattamento immunosoppressivo, soprattutto con bDMARDs, che può mascherare i sintomi e avere un ruolo nella progressione sistemica dell'infezione.

La biopsia duodenale con ricerca di granuli PAS positivi rappresenta la procedura diagnostica standard, ma se il sospetto clinico è elevato la ricerca di T. Whipplei mediante PCR dovrebbe essere eseguita su tutti i campioni biologici disponibili.

Keywords: *Whipple, Artriti, Confronto.*

ENTESITE DIFFUSA ED INFIAMMAZIONE DI BASSO GRADO IN PAZIENTI CON SINDROME METABOLICA: STUDIO CLINICO ED ECOGRAFICO**P213**

P. Falsetti, E. Conticini, C. Baldi, M. Bardelli, S. Gentileschi, R. D'Alessandro, S.G. Al Khayyat, L. Cantarini, B. Frediani
U.O.C. Reumatologia, Università di Siena

Scopo del lavoro. La sindrome metabolica (MetS) è una condizione clinica caratterizzata da obesità centrale e fattori associati (dislipidemia, ipertensione, iperglicemia). La prevalenza e le caratteristiche ecografiche del coinvolgimento entesale nella MetS sono state scarsamente indagate. Abbiamo quindi valutato, mediante ecografia Power Doppler (PDUS), le alterazioni entesali in pazienti con MetS, correlando gli scores ecografici alle caratteristiche clinico-antropometriche, e definendo eventuali relazioni tra l'entesopatia della MetS e la presenza di concomitante "diffuse idiopathic hyperostosis syndrome" (DISH).

Materiali e Metodi. 60 pazienti ambulatoriali consecutivi (24 maschi, 36 femmine, età media 60 anni) con MetS (criteri IDF), sono stati valutati con PDUS in 12 entesi, diagnosticando l'entesite sulla base della più recente definizione OMERACT. Le alterazioni infiammatorie e strutturali per singola entesi sono state computate come presenti /assenti, definendo per ciascun paziente uno "score infiammatorio globale" (GIs) e "score di danno strutturale globale" (GSDs). Il Leeds Enthesitis Index (LEI) è stato utilizzato per la valutazione clinica, ed una radiografia del rachide è stata eseguita per ricercare segni di DISH concomitanti.

Risultati. I pazienti con MetS presentavano moderato sovrappeso (BMI medio 29,8), diabete mellito tipo II (DMT2) in 24 (40%), e un basso grado di infiammazione (PCR media 0,58 md/dL, VES media 20,2 mm/h). In 52 pazienti (86%) e in 127/720 entesi (17,6%) è stata evidenziata entesite ecografica,

e in 57 pazienti (95%) and 217/720 entesi (30%) anche danno strutturale entesale. Segnale PD era presente in 9 pazienti (15%) ed in 11/720 entesi (1,5%), e correleva con i sintomi clinici espressi come LEI ($r=0,3137$, $p=0,0138$). Le erosioni entesali (0,3%) risultavano più frequenti nei maschi ($p=0,07$). GIs e GSDs correlevano con BMI ($p=0,0233$ and $p=0,0068$), LEI ($p=0,03$ e $p=0,0099$), e GSDs con DMT2 ($p=0,0399$). In 28 pazienti (46%) è stata diagnosticata una DISH, con forte associazione tra le due condizioni (OR 4,375, $p=0,0007$). La regressione multivariata dimostrava che i migliori predittori per la DISH risultavano elevata PCR ($p=0,038$) ed età avanzata ($p<0,0001$). La presenza di DISH correleva con età avanzata ($p<0,0001$), con PCR ($p=0,0428$) e VES ($p=0,0069$) e con GIs ($p=0,0312$) e GSDs ($p=0,0071$).

Conclusioni. Nella MetS una entesite diffusa è rilevabile mediante PDUS con elevate prevalenze. La presenza di PD entesale è associata ai sintomi clinici. Gli scores ecografici correlevano con il sovrappeso e il DMT2. Quasi la metà dei pazienti con MetS può avere una concomitante diagnosi di DISH, soprattutto se più anziani, con infiammazione sistemica e con più alti scores di entesite ecografica. I nostri risultati confermano una stretta associazione tra MetS e DISH, ove la entesite diffusa ed un basso grado di infiammazione sistemica, protratti nel tempo, potrebbero essere considerati potenziali fattori di progressione da MetS ad una DISH conclamata.

Keywords: *Sindrome metabolica, Entesite, Ecografia.*

WNT INHIBITORS AND BONE TURNOVER MARKERS IN PATIENTS WITH POLYMYALGIA RHEUMATICA AND ACUTE EFFECTS OF GLUCOCORTICOID TREATMENT

P214

A. Fassio¹, G. Adami¹, A. Giollo¹, C. Dejaco², C. Benini¹, E. Vantaggiato¹, D. Rotta¹, M. Rossini¹, D. Gatti¹, L. Idolazzi¹

¹U.O.C. Reumatologia, Verona; ²Rheumatology Service, South Tyrolean Health Trust, Hospital of Bruneck

Background and Aim of the Study. In polymyalgia rheumatica (PMR), data on bone turnover markers (BTM), on Wnt inhibitors (Dkk-1, sclerostin) and their changes induced by glucocorticoids (GC) are lacking. The aims of our study were to compare the baseline levels of Wnt inhibitors and BTM in PMR patients with healthy controls (HC) and to study their changes over the first 4 weeks of treatment with GC.

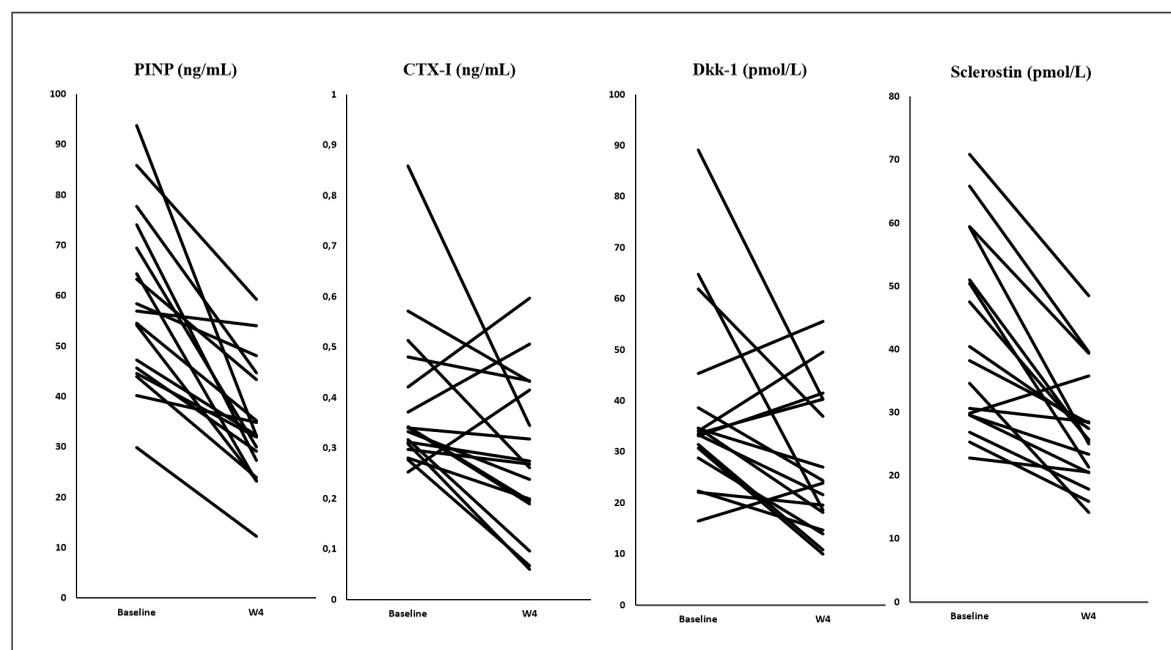
Materials and Methods. We enrolled 17 treatment-naïve patients affected by PMR and 17 age and sex-matched healthy controls (HC) from retired hospital personnel. PMR patients were administered methylprednisolone 16 mg daily for 4 weeks. Blood samples were taken at baseline at week 4 for the PMR group, a single sample was taken for HC. N-propeptide of type I collagen (PINP), C-terminal telopeptide of type I collagen (CTX-I), sclerostin, Dkk-1 and C-reactive protein (CRP) were dosed.

Results. At baseline, Dkk-1 was significantly higher in the

PMR group as compared to HC ($p=0.002$). While PINP and sclerostin levels were comparable between PMR patients and HC at baseline, they decreased in the PMR group after 4 weeks of glucocorticoid treatment (relative change as compared to baseline $-40\pm 18.6\%$, $p=0.000$ and -32.49 ± 20.47 , $p=0.000$, respectively), and reached levels that were below those of HC ($p=0.007$ and $p=0.002$ respectively). CTX-I ($-23.5\pm 41.3\%$, $p=0.032$) and Dkk-1 (-22.4 ± 39.6 , $p=0.033$) also decreased in the PMR group after 4 weeks of glucocorticoids.

Conclusions. In treatment-naïve PMR, systemic inflammation is associated with a dysregulation of the Wnt system (increased Dkk-1). In the first four weeks of treatment, treatment with GC showed noteworthy effects on BTMs and Wnt inhibitors.

Keywords: Polymyalgia rheumatica, Glucocorticoid, Wnt pathway.



EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DELLO SWITCH DA ORIGINATOR A BIOSIMILARE NELLA PRATICA CLINICA ROUTINARIA

P215

C. Arcuri, M.C. Miceli, G. Provenzano

U.O. Reumatologia Villa Sofia Cervello, Palermo

Scopo dello Studio. Valutare grado di accettazione del paziente, efficacia e tollerabilità dello switch a biosimilare in pazienti (pz) affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP) e spondilite anchilosante (SA) in follow up presso un Centro di Reumatologia terziario.

Materiali e Metodi. Da Maggio 2018 a tutti i pz con AR, AP e SA, trattati per almeno due anni con adalimumab (ADA), etanercept (ETA) o infliximab (INF) originators, in remissione stabile o bassa attività di malattia da almeno sei mesi (DAS28-PCR o ASDAS-PCR) è stato proposto switch al biosimilare corrispondente. Dopo ampia discussione sono stati switchati soltanto quei pz che hanno dato il loro consenso. In tutti i pz era consentito il reswitch all'originator, in accordo al giudizio clinico e alla preferenza del pz.

Risultati. Il 98% dei pz ha acconsentito allo switch. Nel complesso sono stati passati a biosimilare 145 pz (84 F, 61 M), età media 55 anni (range: 20-85), durata media di malattia 15 anni (range: 3-44). 59/145 pz (41%) erano affetti da AR, 45 (31%) da AP, 41 (28%) da SA. 84/145 pz (58.6%) erano in trattamento con ETA, 37 (26.9%) con ADA, 21 (14.5%) con INF. Tutti i pz erano stati trattati con originator per almeno due anni prima dello switch al biosimilare (mediana 10 anni, range 2-18) e sono stati seguiti per almeno un anno dopo lo switch (mediana 17.5 mesi, range 12-23). 123/145 pz (84.8%)

praticano tuttora terapia con biosimilare mantenendo remissione clinica o bassa attività di malattia. 22 pz (15.2%) hanno sospeso il biosimilare dopo lo switch (tempo mediano dopo lo switch 6.5 mesi, range 2-12). In 7 pz (4.8%) il biosimilare è stato sospeso entro tre mesi dallo switch per riattivazione di malattia (DAS28 o ASDAS). Quattro pz sono stati ri-switchati ad ADA originator con rapida risposta in 3 e non risposta in uno che è stato avviato ad altro farmaco biologico. Due pz sono stati ri-switchati ad ETA originator con buona risposta, una pz è passata a certolizumab per programma gravidanza. Negli altri 15 pz (10.3%) il biosimilare è stato sospeso nei mesi successivi (mediana 8 mesi dopo lo switch, range 5-12). In questi pz la sospensione del biosimilare è stata determinata da altri fattori, non attribuibili allo switch.

Conclusioni. Questi dati confermano che lo switch da originator a biosimilare in pz con controllo stabile di malattia e con una decisione condivisa col pz (che può avere un ruolo cruciale nel minimizzare l'effetto nocebo), possa essere una pratica efficace e sicura nella pratica clinica routinaria ed una significativa opportunità di contenimento della spesa in grado di liberare risorse economiche e consentire l'accesso alla terapia ad un più ampio numero di pz.

Keywords: Biosimilari, Switch, Efficacia.

PERSISTENZA IN TERAPIA E PREDITTORI DI SOSPENSIONE DOPO SWITCH DA ADALIMUMAB ORIGINATOR A BIOSIMILARE SB5 IN MALATTIE INFIAMMATORIE REUMATOLOGICHE: DATI REAL LIFE P216

C. Bruni¹, S. Gentileschi², G. Pacini¹, L. Cometi¹, C. Baldi², L. Tofani¹, M. Bardelli², L. Cantarini², F. Nacci¹, F. Bartoli³, G. Fiori³, B. Frediani², M. Matucci Cerinic^{1,3}

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, S.O.D. Reumatologia, Università di Firenze; ²Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgia e Neuroscienze, Unità di Reumatologia, Università di Siena; ³Dipartimento di Medicina Geriatrica, S.O.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. SB5 è un DMARD biologico (bDMARD) largamente impiegato nel trattamento di numerose patologie reumatologiche, con buon profilo di sicurezza e retention-rate post switch da Adalimumab originator (ADA) dimostrati in studi randomizzati controllati. Il nostro studio testa la persistenza in terapia dopo 6 e 12 mesi dallo switch ADA-SB5 e i predittori di sospensione di SB5 in real-life.

Materiali e Metodi. Abbiamo incluso pazienti con età ≥ 18 anni affetti da artrite reumatoide (AR), artrite psoriasica (AP), spondiloartriti assiali (axSPA), artrite idiopatica giovanile (AIG) ed altre malattie reumatologiche, trattati con ADA da almeno 6 mesi, in condizioni cliniche stabili al momento dello switch. Abbiamo raccolto retrospettivamente dati su terapie concomitanti, effetti indesiderati, perdita di efficacia (in termini di recidiva clinicamente definita a livello articolare, cutanea, oculare o intestinale) e persistenza in trattamento con SB5 all'ultimo controllo disponibile.

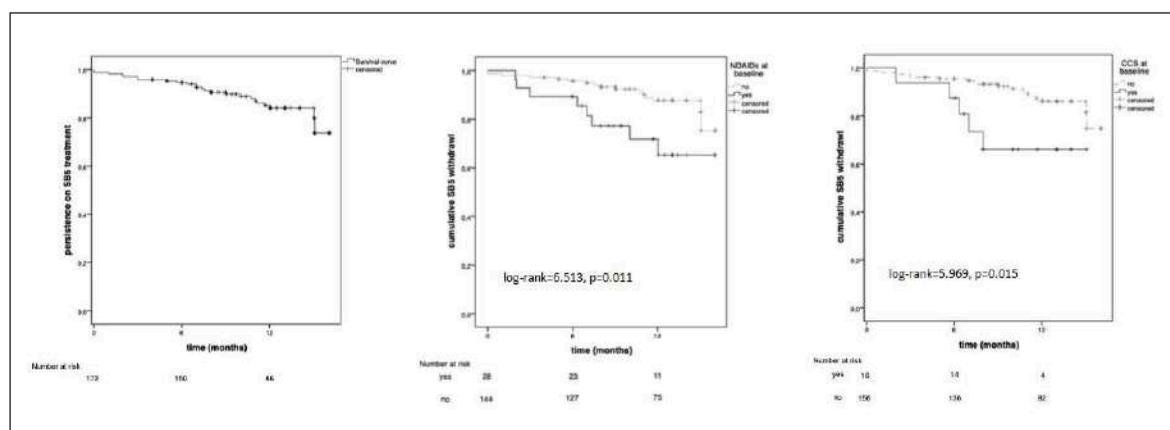
Risultati. Sono stati arruolati 172 pazienti (106 femmine; età allo switch 53.3 ± 15.5 anni; durata di malattia 13.2 ± 7.6 anni; durata di terapia con ADA 5.8 ± 3.8 anni, follow-up medio di 10 ± 3 mesi), nello specifico 34 AR, 59 AP, 61 axSpA, 11 AIG e 7 altre patologie reumatologiche. Durante il follow-up, abbiamo registrato eventi avversi in 65 pazienti (37.8%), di cui locali in 10 pazienti (5.8%) e sistemici in 58 (33.7%). Di questi ultimi, 46 pazienti mostravano (26.7%) recidive di malattia, principalmente articolari: 17 (37%) sono state gestite con ciclo di FANS/steroidi, 6 (13%) con riduzione dell'intervallo

terapeutico di SB5, 7 (15.2%) con la modifica del csDMARD, 3 (6.6%) con approccio wait&see; nei restanti casi è stato eseguito backswitch a ADA (n=6, 13%) o passaggio ad altro bDMARD (n=7, 15.2%).

Durante un'osservazione media di 10 ± 3 mesi, 24 pazienti hanno sospeso SB5 (11 backswitch ad ADA, 8 swap ad altro bDMARD e 5 gestiti con altre strategie terapeutiche), con una probabilità 94.7% a 6 mesi e 85.1% a 12 mesi di persistenza in terapia. Tra i fattori analizzati (tra cui anche patologia, linea di trattamento, mono/combo terapia, sesso, età, durata malattia, durata ADA, AE locale, AE sistemici, AE recidiva di malattia), l'assunzione al basale di steroidi e di FANS (HR 3.209, 95% CI 1.193-8.635, $p=0.021$ e HR 2.876, 95% CI 1.229-6.727, $p=0.015$ rispettivamente) e la dose di steroidi al basale (HR 1.200, 95% CI 1.026-1.403, $p=0.022$) sono risultati predittori di interruzione del trattamento con SB5 (Figura 1). Nessuna gestione delle recidive di malattia si è dimostrata significativamente superiore rispetto alle altre in termini di persistenza in terapia con SB5.

Conclusioni. Questi dati ottenuti nella real-life mostrano un soddisfacente profilo di persistenza in terapia dei pazienti passati da ADA a SB5. Da notare l'aumentato rischio di sospensione nei pazienti in terapia concomitante con FANS o CCS al basale, da confermare in casistiche più ampie.

Keywords: Adalimumab, Biosimilare, Switch.



MULTIPLO SWITCH TRA BIOSIMILARI IN PAZIENTI CON ARTRITI INFIAMMATORIE: ESPERIENZA DI UN SINGOLO CENTRO ITALIANO

P217

M. Riva¹, V. Varisco¹, A. Zanetti², M.R. Pozzi¹

¹U.O.D Reumatologia, Ospedale San Gerardo, Monza; ²Centro Studi, Società Italiana di Reumatologia, Milano

La disponibilità di farmaci biosimilari rappresenta un'opportunità per migliorare l'accesso dei pazienti ai biologici nonostante le restrizioni dei budget sanitari migliorando l'outcome complessivo, con politiche di utilizzo differenti nei paesi. Sebbene l'ultimo position paper dell'AIFA preveda la sostituzione automatica tra originator e biosimilare, finora il potere decisionale del medico e il consenso del paziente sono rimasti raccomandati. Nel nostro centro è stata applicato il passaggio automatico dalla farmacia ospedaliera da originator a biosimilare e da biosimilare a biosimilare.

Obiettivo dello Studio. Analizzare efficacia e sicurezza dello switch da originator a biosimilare (O/B) e/o da biosimilare (B/B) in pazienti con AR, AP e SpA.

Analizzati retrospettivamente 63 pz (30 F, età media 58.3 anni, di cui 21 AR, 26 AP, 16 SpA), trattati con Infliximab, Etanercept and Adalimumab e valutata attività di malattia (DAS28 PCR per AR, articolazioni dolenti e tumefatte per AP, BASDAI per SpA, PCR per tutti i pz), eventi avversi e infezioni (AE), e considerate le variabili 3 mesi prima, 3 e 6 mesi dopo lo switch: 45 pz sottoposti ad un singolo switch (35 O/B, 9 B/B), 18 (28.5%) ad un doppio switch (O/B/B) e complessivamente 27 switch B/B.

Non sono state osservate differenze nell'attività di malattia prima e dopo lo switch (8 pazienti con AR: mDAS28 PCR 2.86>3.23; 11 pz con AP: n. articolazioni dolenti 2.5>3.43; 8 pz con SpA: BASDAI 2.88>2.84). Il numero medio di arti-

colazioni tumefatte nei pz con AP era molto basso e abbiamo escluso la variabile. I valori di PCR si sono mantenuti bassi e stabili nei 3 gruppi nel periodo valutato. Non sono stati registrati incrementi del dosaggio medio di steroide né modifiche della terapia associata.

Non emerse variazioni dei valori di transaminasi e di conta leucocitaria. Nei pazienti trattati con Etanercept e sottoposti a switch B/B (14 pz) il numero delle infezioni è invariato. Nei pz sottoposti a switch B/B con Infliximab (13 pz) riportiamo solo 3 infezioni prima dello switch. La severità delle infezioni era lieve/moderata con prevalenza di infezioni respiratorie (57%). In 12 pz trattati con Infliximab è stato effettuato switch O/B/B: in tutti si è verificata almeno un'infezione, non severa, nel periodo di terapia con originator (infezione respiratoria in 83% dei casi). Dato il periodo di trattamento con originator mediamente molto più lungo rispetto a quello con ciascun biosimilare, per ogni paziente è stato calcolato il numero infezioni/mese per il periodo complessivo, senza evidenza di chiaro segnale a sfavore dei biosimilari.

Nonostante la eterogeneità ed il numero limitato della popolazione studiata, abbiamo osservato che efficacia e sicurezza di Infliximab ed Etanercept sono state mantenute nello switch tra biosimilari e nel doppio switch (O/B/B), e nello switch da originator a biosimilare per Adalimumab.

Keywords: Biosimilari, Doppio switch, Artriti infiammatorie.

SWITCH DA ETANERCEPT ORIGINATOR A BIOSIMILARE SB4 NELLE MALATTIE INFIAMMATORIE ARTICOLARI: ESPERIENZE DALLA REAL LIFE DI SAFETY E PERSISTENZA P218

C. Bruni¹, S. Gentileschi², L. Cometi¹, G. Pacini¹, C. Baldi², M. Capassoni¹, L. Tofani¹, M. Bardelli², L. Cantarini², F. Nacci¹, F. Bartoli³, G. Fiori³, B. Frediani², M. Matucci Cerinic^{1,3}

¹Dipartimento di Medicina Sperimentale e Clinica, S.O.D. Reumatologia, Università di Firenze; ²Dipartimento di Scienze Mediche, Chirurgia e Neuroscienze, Unità di Reumatologia, Università di Siena; ³Dipartimento di Medicina Geriatrica, S.O.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

Scopo del lavoro. Etanercept biosimilare SB4 presenta in letteratura numerose evidenze di efficacia, sicurezza e persistenza in terapia a fino a 12 mesi dopo lo switch dal farmaco originator (ETN), provenienti sia da studi randomizzati controllati che da registri di real-life. Lo scopo dello studio è quello di valutare sicurezza e persistenza in terapia dopo lo switch da ETN al biosimilare SB4 in una coorte di pazienti proveniente da due centri reumatologici di terzo livello.

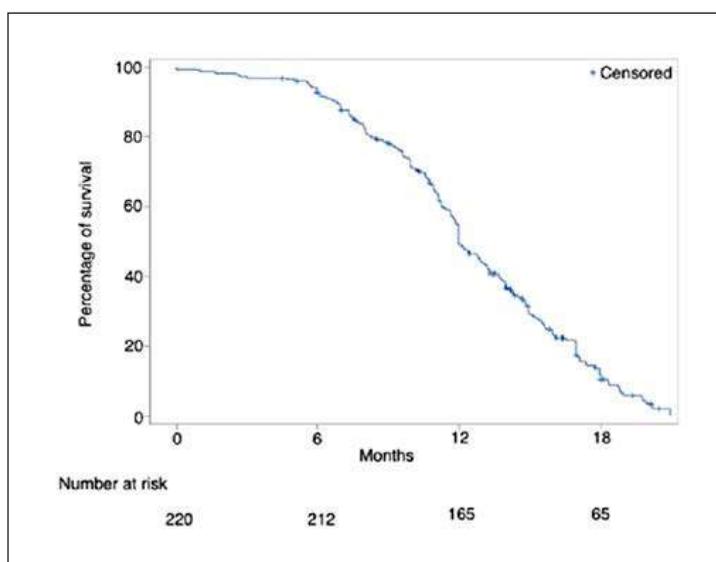
Materiali e Metodi. Nello studio sono stati arruolati pazienti adulti affetti da Artrite Reumatoide (AR), Artrite Psoriasica (AP), Spondiloartriti assiali (axSpA), Artrite Idiopatica Giovanile (AIG) e altre patologie reumatologiche, trattati con ETN per almeno 6 mesi, che abbiano successivamente effettuato uno switch al biosimilare SB4 in condizioni cliniche stabili di malattia. Sono stati raccolti retrospettivamente i dati relativi alla malattia e ai trattamenti concomitanti o pregressi, gli eventi avversi (locali e sistemici, seri e non seri), la perdita di efficacia, la persistenza in trattamento o il motivo della sospensione di SB4 e i trattamenti effettuati successivamente, dal giorno in cui è stato effettuato lo switch fino all'ultimo follow-up disponibile.

Risultati. Sono stati arruolati 220 pazienti, divisi in: 85 pazienti AR, 81 AP, 33 axSpA, 14 AIG e 7 con altre patologie reumatologiche (prevalentemente sclerosi sistemica). La po-

polazione era caratterizzata da età media 58 ± 14 anni, sesso femminile 64,5%, durata di malattia 14 ± 8 anni, durata terapia con ETN 7 ± 4 anni prima dello switch. In un follow-up medio 12.1 (9.7-15.8) mesi con SB4, 50 pazienti (22.7%) hanno manifestato almeno un evento avverso; in 36 pazienti (16.4%) si è trattato di una riattivazione di malattia (in 33 articolare, 2 cutanea e 1 oculare). In totale, 30 pazienti (13.6%) hanno interrotto SB4 (11 per eventi avversi e 19 per perdita di efficacia), gestiti con back-switch a ETN in 17 casi, mentre nei restanti è stato inserito altro bDMARD oppure csDMARD. La persistenza in terapia di SB4 è stata complessivamente del 99.1% a 6 mesi, 88.6% a 12 mesi e 64.6% a 18 mesi (Figura 1). Tra i fattori analizzati (tra cui patologia, linea di trattamento, mono/combo terapia, sesso, durata malattia, durata ETN, AE sistemici, AE recidiva di malattia), l'età si è dimostrato l'unico predittore statisticamente significativo dell'interruzione di SB4 a 6 mesi (HR 1.058, 95%CI 1.007-1.112, $p=0.026$).

Conclusioni. I dati di real-life dimostrano un buon profilo di sicurezza dello switch da ETN a SB4, con una persistenza in terapia di SB4 di poco superiore rispetto ai dati dei registri attualmente disponibili in letteratura.

Keywords: Etanercept, Biosimilare, Switch.



OUTCOME DELLE GRAVIDE CON SINDROME HELLP E IPERURICEMIA

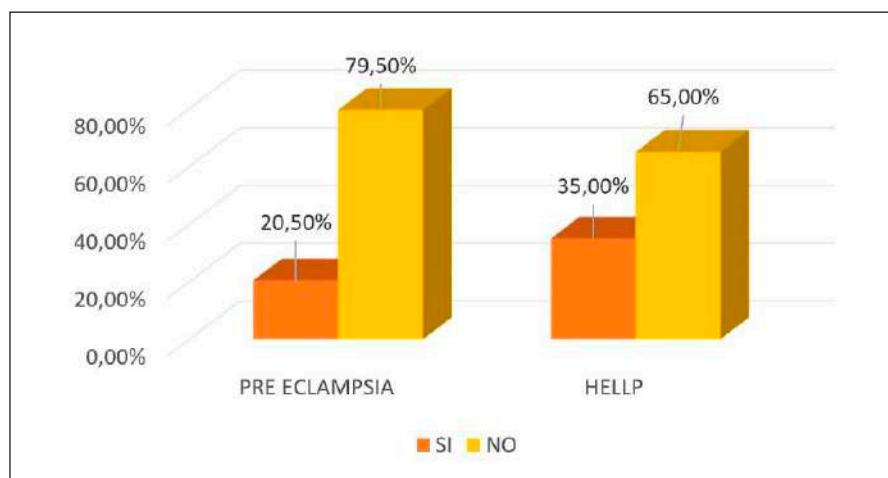
P219

P. Altieri, C. Borghi, N. Rizzo, E.R. Cosentino, C. Bentivenga
Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Orsola-Malpighi, Bologna

La sindrome HELLP è una sindrome complessa, caratterizzata da Hemolysis, Elevated Liver enzymes, Low Platelets, altri sintomi sono cefalea, disturbi visivi, epigastralgia e talvolta alterata funzionalità renale. La PreEclampsia (PE) è il "riscontro dopo la 20^a settimana, in donne precedentemente normotese e non proteinuriche, di ipertensione, proteinuria e/o alterazioni associate; generalmente è reversibile in puerperio entro 6-12 settimane". L'unica terapia risolutiva è l'espletamento del parto. Nella PE svolge notoriamente un ruolo essenziale anche l'iperuricemia, si registrano elevati livelli di acido urico diagnosticati già alla 10^a settimana di gestazione, elevati livelli sono considerati un risultato di disfunzione renale che può esserci in entrambe le sindromi. Obiettivi principali: Verificare l'incidenza di sindrome HELLP in donne del territorio di Bologna e S. Lazzaro di S. affette da tali sindromi ed eseguire una osservazione longitudinale sui principali outcomes dei figli di pazienti affette nel periodo tra il 2004 al 2018; obiettivi secondari: dimostrare una correlazione tra madri affette da tali sindromi e sviluppo nei loro bambini di Sindrome Metabolica, iperuricemia o di malattie cardiovascolari; ancora, verificare se l'età del padre o eventuali comorbidità possano contribuire sulla presenza di tali patologie nella propria partner e se incidano anche su eventuali predisposizioni e patologie nel bambino. Abbiamo pertanto preso in considerazione tutti i parametri utili al fine di definire la diagnosi di sindrome HELLP o PE oltreché biomorali dalle cartelle ospedaliere costruendo degli

appositi data base; inoltre sulla base di una check list contenente misure di outcomes e dei principali indicatori di rischio cardio-vascolare abbiamo effettuato una ricerca retrospettiva sui pediatri di libera scelta inerente i bambini delle gravidanze portate a termine. Dall'analisi dei risultati è emerso un aumento assoluto, nel periodo considerato, del numero delle donne affette dalle suddette sindromi vuoi per una maggiore accuratezza diagnostica, vuoi perché l'età media delle donne in gravidanza risulta sempre più elevata rispetto al passato anche recente, e sembrerebbe anche per il ricorso sempre maggiore di tecniche di fecondazione assistita. Non sembra, dai dati a disposizione che possa sussistere correlazione tra patologia della madre e sviluppo nei figli di SM o predisposizione a malattie cardiovascolari almeno nel periodo considerato, che intuitivamente rappresenta un periodo a bassa incidenza di problematiche cardiovascolari. In ultimo sembrerebbe assai suggestivo come l'età di procreazione più elevata dei padri possa riverberarsi negativamente sulle partner che risultano affette in misura tendenzialmente superiore; non emergendo peraltro alcuna predisposizione in età infantile-giovanile similmente alle madri affette. Alla luce dei risultati si auspica che tali soggetti possano essere in futuro sottoposti a uno screening più allargato e rigoroso che possa evidenziare delle condizioni al momento non disvelabili poiché non ricercate.

Keywords: Iperuricemia, HELLP, Outcome.



Sindrome HELLP/PRE eclampsia *sovrappeso dei bambini.

L'OUTCOME GESTAZIONALE IN PAZIENTI CON ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E/O ANTI-RO/SSA: DATI DAL REGISTRO P-RHEUM.IT P220

L. Moschetti¹, M. Fredi¹, A. Bortoluzzi², G. Carrara², F. Crisafulli¹, M. Filippini³, M.C. Gerardi¹, R. Gorla³, M.G. Lazzaroni¹, D. Lini¹, A. Lojacono⁴, C. Nalli⁵, S. Panaro¹, F. Ramazzotto⁴, F. Regola¹, C.A. Scirè^{2,5}, M. Taglietti³, A. Zanetti², S. Zatti⁴, L. Andreoli¹, F. Franceschini¹, A. Tincani¹, M.G. Anelli⁶, S. Bellando Randone⁷, A.L. Brucato⁸, V. Canti⁹, R. Caporali¹⁰, C.B. Chighizola¹¹, M.S. Chimenti¹², G. Crepaldi¹³, G. Cuomo¹⁴, M. Cutolo¹⁵, M.S. Cutro¹⁶, S. D'Angelo¹⁶, F. Danzo¹⁴, R. De Lorenzo⁹, G. Del Sordo¹⁷, M. Gerosa¹⁰, S. Guiducci¹⁸, M. Govoni¹⁹, F. Iannone⁶, A. Iuliano²⁰, C. Lomater¹³, M. Maticci Cerinic¹⁸, M. Mosca²¹, M. Nivuori¹⁸, M. Padovan¹⁹, S. Paolino¹⁵, G. Pazzola²², R. Perricone¹², C. Picchi⁸, E. Praino²³, V. Ramoni²⁴, P. Rovere-Querini⁹, C. Salvarani²², L. Santo²³, G.D. Sebastiani²⁰, F. Serale²⁵, C. Tani²¹

¹Reparto di Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili e Università di Brescia; ²Unità di Epidemiologia, Società Italiana di Reumatologia; ³Reumatologia e Immunologia Clinica, Spedali Civili; ⁴Osterica e Ginecologia, Spedali Civili e Università di Brescia; ⁵Dipartimento di Scienze Mediche - U.O.C. di Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Anna Cona, Ferrara; ⁶U.O. Reumatologia, Università degli Studi di Bari; ⁷U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ⁸U.O. Medicina Interna, ASST-Fatebenefratelli, Milano; ⁹U.O. Reumatologia ed Immunologia Clinica, Ospedale San Raffaele, Milano; ¹⁰U.O. Reumatologia, CTO Gaetano Pini, Milano; ¹¹U.O. Reumatologia, Immunologia Clinica e Allergologia, Istituto Auxologico Italiano, Milano; ¹²U.O. di Reumatologia, Policlinico di Tor Vergata, Roma Tor Vergata; ¹³S.S.D. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Ordine Mauriziano di Torino; ¹⁴U.O.C. Medicina Interna, Università degli Studi della Campania - Luigi Vanvitelli, Napoli; ¹⁵U.O. Reumatologia Clinica, Ospedale Policlinico San Martino-Università di Genova; ¹⁶U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ¹⁷U.O.C. di Patologia Ostetrica, Dipartimento Scienze della Salute della Donna, del Bambino e di Sanità Pubblica, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ¹⁸U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi, Firenze; ¹⁹U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliera Universitaria di Ferrara; ²⁰U.O. Reumatologia, Ospedale San Camillo-Forlanini, Roma; ²¹U.O. Reumatologia, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana; ²²U.O. Reumatologia, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia; ²³Servizio di Reumatologia ASL BT - Ospedale Mons. Dimiccoli, Barletta; ²⁴U.O. Reumatologia, Fondazione I.R.C.C.S. Policlinico San Matteo, Pavia; ²⁵U.O. Reumatologia, Ospedale Carle, Cuneo

Scopo del lavoro. Gli anticorpi antifosfolipidi (aPL) e anti-Ro/SSA sono autoanticorpi la cui presenza durante la gravidanza rappresenta un fattore di rischio per complicanze sia materne che fetali. Queste comprendono un ampio spettro di manifestazioni che richiedono un'attenta gestione da parte di reumatologi e ginecologi.

Il nostro obiettivo è quello di riportare i dati del registro italiano P-RHEUM.it sugli esiti gestazionali delle donne portatrici di anticorpi antifosfolipidi e di anticorpi anti-Ro/SSA indipendentemente dalla malattia materna.

Materiali e Metodi. Lo studio P-RHEUM.it, multicentrico

di tipo osservazionale, prevede l'arruolamento di pazienti con diagnosi di malattia reumatica, o portatrici di autoanticorpi, entro la 20^a settimana di gestazione. Ogni paziente è seguita in gravidanza e sei mesi dopo il parto, raccogliendo ogni trimestre e nel post-partum: dati demografici, clinici, clinimetrici comuni e specifici per la malattia, immunologici e farmacologici. Inoltre, sono registrati l'esito gestazionale le eventuali complicanze materno-fetali e i dati sullo sviluppo psico-fisico del bambino.

Risultati. Da maggio 2018 a maggio 2020 sono state arruolate 349 donne e di 117 di queste erano disponibili i dati del parto

Tabella 1 - Outcome gestazionale in paziente con anticorpi antifosfolipidi e/o anti-Ro/SSA. I dati sono espressi come mediana (1°-3° quartile) o n (%). * Malattia autoimmune organo specifica = tiroidite autoimmune, psoriasi, colite ulcerosa; **Altre complicanze gestazionali = preeclampsia, diabete gestazionale, colestasi gravida, rottura prematura delle membrane, ritardo della crescita intrauterina.

	Anti-Ro/SSA (n=17)	Anticorpi antifosfolipidi (n=18)		Anti-Ro/SSA (n=17)	Anticorpi antifosfolipidi (n=18)
Età al concepimento	36 (33-40)	35,5 (32,5-38,5)	Anamnesi ostetrica		
Caucasici	12 (70,6)	16 (88,9)	Pazienti con gravidanze precedenti	10 (58,8)	9 (50)
Indice di massa corporea	21,3 (20,4-22,7)	22,1 (21-24,3)	Aborti e/o morti fetali	7 (41,2)	6 (33,3)
Malattia autoimmune organo specifica*	5 (29,4)	3 (16,6)	Altre complicanze gestazionali**	3 (17,6)	2 (11,1)
Diagnosi reumatologica			Terapie durante la gravidanza		
Lupus eritematoso sistemico	6 (35,3)	2 (11,1)	Glucocorticoidi	6 (35,3)	4 (22,2)
Sindrome di Sjögren's	5 (29,4)	0 (0)	Idrossiclorochina	14 (82,4)	11 (61,1)
Connettivite indifferenziata	5 (29,4)	6 (33,3)	Aspirina a basso dosaggio	13 (76,6)	17 (94,4)
Connettivite mista	1 (5,9)	0 (0)	Eparina a basso peso molecolare	1 (5,9)	13 (72,2)
Artrite infiammatorie	0 (0)	4 (22,2)	Outcomes ostetrici		
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi	0 (0)	4 (22,2)	Aborti <10 sett / morti fetali >10 sett	0 (0) / 0 (0)	1 (5,5) / 1 (5,5)
Anticorpi antifosfolipidi carriers	0 (0)	2 (11,1)	Blocco cardiaco congenito / Lupus cutaneo	0 (0) / 0 (0)	0 (0) / 0 (0)
Status anticorpale			Eventi trombotici durante la gravidanza	0 (0)	0 (0)
Anti-Ro/SSA	17 (100)	2 (11,1)	Altre complicanze gestazionali**	4 (23,5)	4 (22,2)
Anti-Ro60	6 (35,3)	1 (5,5)	Outcomes neonatali		
Anti-Ro52	5 (29,4)	1 (5,5)	Nati vivi	17 (100)	16 (88,9)
Anti-La/SSB	4 (23,5)	0 (0)	Parti pretermine <37 sett / <34 sett	2 (11,8) / 0 (0)	1 (6,2) / 0 (0)
Anticorpi antifosfolipidi (aPL)	2 (11,8)	18 (100)	Tagli cesarei	10 (58,8) / 7 (41,1)	11 (61,1) / 4 (25)
Lupus anticoagulant	1 (5,9)	4 (22,2)	Sesso	M 8 (47,1) / F 9 (52,9)	M 9 (50,0) / F 7 (43,8)
Anticardiolipina IgG / IgM	1 (5,9) / 0 (0)	12 (66,7) / 4 (22,2)	Peso in chilogrammi	3,14 (2,67-3,43)	2,97 (2,80-3,05)
Anti-B2GPI IgG / IgM	2 (11,8) / 1 (5,9)	11 (61,1) / 5 (27,8)	Lunghezza in centimetri	50 (48,25-51,75)	49,5 (48,63-50,75)
singola / doppia / tripla positività aPL	0 (0) / 2 (11,8) / 0 (0)	6 (33,3) / 8 (44,4) / 2 (11,1)	Bambini con follow-up a 6 mesi		
			8 (47,1) / 7 (43,8)		

Tabella. Outcome gestazionale in pazienti con anticorpi antifosfolipidi e/o anti-Ro/SSA. I dati sono espressi come mediana (1°-3° quartile) o n (%). *Malattia autoimmune organo specifica = tiroidite autoimmune, psoriasi, colite ulcerosa; **Altre complicanze gestazionali= preeclampsia, diabete gestazionale, colestasi gravida, rottura prematura delle membrane, ritardo della crescita intrauterina.

e della visita a sei mesi dopo il parto. Tra queste, 17 (14,5%) erano anti-Ro/SSA positive e 18 (15,4%) aPL positive. I parametri demografici, l'anamnesi ostetrica, diagnosi e profilo anticorpale delle pazienti sono riportati in tabella.

Circa il 60% delle donne ha ricevuto un counselling preconcezionale.

Tra le 17 pazienti con anti-Ro/SSA, la maggioranza è stata trattata con idrossiclorochina (82,4%) e con acido acetilsalicilico a basso dosaggio (76,5%). Il 35,3% era in terapia steroidea. Tutti bambini sono nati vivi e nessuno di loro ha sviluppato sintomi correlati al Lupus Neonatale. Inoltre, non si sono verificate perdite fetali o parti pretermine severi. Quattro pazienti (23,5%) hanno sviluppato diabete gestazionale e/o rottura prematura delle membrane.

Le 18 gravidanze aPL positive hanno ricevuto durante la gravidanza terapia con acido acetilsalicilico a basso dosaggio (n=17;94,4%) e/o eparina a basso peso molecolare (n=13;72,2%). L'idrossiclorochina è stata utilizzata in 11 gravidanze e steroide a basse dosi in 4. L'outcome gestazionale

è stato il seguente: 16 nati vivi (88,9%), un aborto spontaneo precoce e una morte fetale endouterina. Non si sono osservati eventi trombotici. Complicanze minori (diabete gestazionale, colestasi gravidica, rottura prematura delle membrane) si sono verificate in 4 donne (22,2%).

Sono disponibili dati di 15 bambini che hanno raggiunto i sei mesi di follow-up: sono stati tutti vaccinati e nessuno ha sviluppato malattie autoimmuni. Tutti hanno raggiunto un adeguato sviluppo fisico.

Conclusioni. I nostri dati preliminari dello studio P-RHEUM. it mostrano come, nonostante gli importanti fattori di rischio presenti, la maggior parte delle gravidanze registrate abbia avuto un decorso favorevole con pochi casi di eventi avversi. È comunque necessario continuare la raccolta dei dati per consentire un'analisi più dettagliata.

Keywords: *Outcomes gestazionali, Anticorpi antifosfolipidi, Anticorpi anti-Ro/SSA*

P221-P237 SESSIONE POSTER 11

SCLERODERMIA

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

TRATTAMENTO A LUNGO TERMINE CON RITUXIMAB NELLA SCLEROSI SISTEMICA: ESPERIENZA REAL-LIFE MULTICENTRICA

P221

C. Marvisi¹, A. Spinella¹, L. Magnani², E. Cocchiara², F. Lumetti¹, M. De Pinto¹, G. Bajocchi², C. Salvarani^{1,2}, D. Giuggioli¹

¹Azienda Ospedaliero Universitaria di Modena e Reggio Emilia; ²Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

Introduzione. Il trattamento della sclerosi sistemica (SSc) è ancora oggi sfidante. L'efficacia e la sicurezza del Rituximab (RTX) nella SSc devono ancora essere chiarite in modo definitivo, ma i dati preliminari provenienti da case reports e trial clinici non randomizzati sono comunque incoraggianti, anche se contrastanti. Vista la nostra precedente esperienza, abbiamo valutato i risultati sull'utilizzo del RTX in una coorte di pazienti multicentrica con un follow-up a lungo termine.

Pazienti e Metodi. Abbiamo raccolto i dati di 24 pazienti affetti da SSc afferenti alla Scleroderma Unit dell'Università di Modena e Reggio Emilia (M/F 7/17, età 55±14 SD anni, durata della malattia 11.67±7.30 SD anni, 11 pazienti con variante limitata, 13 con variante diffusa). I pazienti sono stati trattati con uno o più cicli infusivi di RTX (4 infusioni settimanali di 375 mg/m²) e sono stati osservati per un periodo medio di follow-up di 12.29 anni ±6.62 anni. I dati riguardanti il coinvolgimento cutaneo, articolare e viscerale sono stati raccolti seguendo le correnti metodologie in uso. I benefici potenziali del trattamento sono stati valutati sei mesi dopo il primo ciclo e alla fine del follow-up. Prima del primo ciclo di RTX e sei mesi dopo la prima infusione, abbiamo inoltre misurato i livelli sierici delle citochine e chemochine pro-infiammatorie (IL-6, IL-8, CXCL9, CXCL10, CXCL11, CCL5).

Risultati. L'estensione della sclerosi cutanea misurata con i valori medi del Rodnan skin score modificato (mRSS) è significativamente migliorata (p<0.0001) ed è rimasta stabile alla fine del follow-up. Il miglioramento è stato più eviden-

te nei pazienti affetti dalla forma diffusa di malattia. Anche il coinvolgimento articolare ha risposto significativamente al trattamento con RTX: in 20/24 pazienti è ridotto il numero di articolazioni tumefatte e dolenti (p<0.0001). Il quadro di fibrosi polmonare valutato tramite TAC del torace e prove di funzionalità respiratoria è rimasto stabile in 19/24 pazienti. Nei pazienti con una precedente diagnosi di ipertensione polmonare non è stato osservato nessun significativo peggioramento. Durante l'intero follow-up, non abbiamo registrato nessuno effetto collaterale importante. I livelli sierici di IL-6 e IL-8 sono diventati inutilizzabili dopo la terapia con RTX nei pazienti che presentavano livelli elevati al baseline, mentre quelli di CXCL10, CXCL11, CXCL9 e CCL5 sono diminuiti di circa il 50%-60% dopo la terapia con RTX.

Conclusioni. I nostri dati confermano i reports precedenti in letteratura per cui il RTX si è mostrato efficace e sicuro nel trattamento della SSc. I risultati principali includono il miglioramento del coinvolgimento cutaneo e articolare e la stabilizzazione del coinvolgimento polmonare. Ulteriori studi saranno necessari ad approfondire il ruolo delle chemochine e citochine pro-infiammatorie in corso di SSc, in una prospettiva futura di target therapy e/o di stratificazione di diversi fenotipi di malattia.

Keywords: Sclerosi sistemica, Rituximab, Interstiziopatia polmonare.

INFLUENCE OF PATIENT REPORTED “ARTHRITIS ACTIVITY” IN DETERMINING SHAQ, HAQ-DI AND COCHIN SCORES IN SYSTEMIC SCLEROSIS **P222****K. Gjeloshi¹, F. Danzo¹, G. Abignano^{2,3,4}, A. Dean^{2,4}, F. Masini¹, G. Cuomo¹, F. Del Galdo^{2,4}**

¹Università della Campania “Luigi Vanvitelli”, Napoli; ²Leeds Institute of Rheumatic and Musculoskeletal Medicine (LIRMM), University of Leeds, Leeds, United Kingdom; ³Istituto Reumatologico Lucano (IReL), Ospedale San Carlo, Potenza;

⁴NIHR Leeds Biomedical Research Centre, Leeds, United Kingdom

Purpose. Arthritic involvement is a common manifestation in systemic sclerosis (SSc). The aim of this study is to assess the weight of patient reported “arthritis activity” in determining Patient Reported Outcome Measures (PROMs) in an observational cohort of SSc patients.

Materials and Methods. We conducted a retrospective study of 330 clinic episodes from 121 unselected patients diagnosed with SSc according to EULAR/ACR 2013 classification criteria, in annual follow-up (for a total of 165 patients/year) with Pulmonary Function Tests (PFTs), Health Assessment Questionnaire - Disability Index (HAQ-DI), Scleroderma Health Assessment Questionnaire (sHAQ) and Cochin Hand Function Score (CHFS). Hand disability index was assessed by CHFS and global disability index was assessed by HAQ and sHAQ. Patient reported arthritis activity was assessed by Visual Analogical Scale for Arthritis Activity (VAS3). Based on the median of VAS3, patients were classified in two groups and the evaluation of global and hand disability index was performed for each group. Furthermore, we assessed the correlation between the change of VAS3 and the modification of disability scores (δ HAQ, δ SHAQ, δ CHFS) over 12 months of follow-up. Following analysis of distribution, Spearman or Pearson Test were used to determine correlation coefficients, as appropriate. A P-value of <0.05 was considered as statisti-

cally significant. All statistical analyses were performed using Prism 7 software.

Results. The median disease duration was 5 years (IQR 3-10). The median of VAS3 was 35 (IQR 2 - 66). In patients with VAS3 <35 and VAS ≥ 35 , the HAQ-DI medians were 0.625 (IQR 0.25 - 1.5) and 1.75 (IQR 1.125-2.25) respectively, ($p<0.0001$); the sHAQ medians were 0.628 (IQR 0.255-1.114) and 1.701 (IQR 1.234-2.059), respectively, ($p<0.0001$); and the CHFS medians were 4 (IQR 0-19) and 28 (IQR 10-46) respectively, ($p<0.0001$). A significant correlation was observed between VAS3 and HAQ ($r=0.463$, $p<0.0001$), SHAQ ($r=0.651$, $p<0.0001$) and CHFS ($r=0.497$, $p<0.0001$). Furthermore, a significant correlation was observed between δ VAS3 and δ SHAQ ($r=0.493$, $p<0.0001$).

Conclusions. This analysis of a monocentric non-selected population supports the key role of joint involvement in determining global patient reported functional and hand disability in SSc. Severity of musculoskeletal involvement should be carefully considered when interpreting Patient Reported Outcomes (PROs) in patients with SSc.

Keywords: Systemic sclerosis, Patient reported outcomes, Arthritis.

GESTIONE DEL DOLORE PROCEDURALE DURANTE INTERVENTO DI TRAPIANTO DI TESSUTO ADIPOSO AUTOLOGO ALLE MANI IN UNA CASISTICA DI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P223

M. De Pinto¹, A. Spinella¹, C. Marvisi¹, G. Zaccaria², I.L. Lusetti², L. Pacchioni², G. De Santis², C. Salvarani¹, D. Giuggioli¹

¹Unità di Reumatologia, Università di Modena e Reggio Emilia, Policlinico di Modena; ²Dipartimento di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva, Università di Modena e Reggio Emilia, Policlinico di Modena

Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una patologia autoimmune caratterizzata da disfunzione endoteliale e fibrosi della cute e degli organi interni. Il danno di natura ischemica e fibrotica che si verifica a livello delle mani dei pazienti comporta l'insorgenza sia di dolore che di compromissione funzionale dell'arto, in alcuni casi correlate alla presenza di ulcere digitali. Il trattamento con cellule staminali derivanti dal tessuto adiposo autologo si è recentemente affermato come approccio terapeutico per la rigenerazione e riparazione dei tessuti danneggiati anche in corso di SSc. Il trapianto di tessuto adiposo autologo (lipofilling) consiste in un intervento chirurgico eseguito in anestesia locale con sedazione ma comunque tale da determinare sintomatologia dolorosa peri-procedurale che può scoraggiare i pazienti a sottoporsi all'intervento stesso. Scopo del nostro lavoro è stato quello di individuare un protocollo per la gestione del dolore procedurale in corso di lipofilling nel trattamento dei pazienti SSc.

Materiali e Metodi. Abbiamo valutato e trattato 30 pazienti sclerodermici (26 donne e 4 uomini) con coinvolgimento delle mani secondario alla malattia di base in termini di fibrosi e/o ulcere digitali afferenti alla nostra SSc Unit, in un periodo di osservazione compreso tra dicembre 2016 a febbraio 2020. Il primo gruppo di 15 pazienti, sottoposto presso il Servizio di Chirurgia Plastica a lipofilling delle mani con sedazione cosciente e blocco a livello del polso, ha riportato spiccato dolore

sia al momento dell'esecuzione dell'anestesia che durante l'intervento chirurgico. Il secondo gruppo di 15 pazienti si è sottoposto, invece, all'intervento con anestesia tronculare e sedazione profonda.

Risultati. I pazienti SSc del secondo gruppo, al termine dell'intervento, non hanno riferito alcuna sintomatologia dolorosa durante tutta la durata della procedura. Abbiamo inoltre osservato una riduzione statisticamente significativa del dolore tra i due gruppi ($p < 0.05$).

Conclusioni. Considerata l'importanza del sintomo dolore in corso di SSc e la necessità di un approccio efficace e sicuro a tale sintomo, abbiamo analizzato una casistica di pazienti sclerodermici sottoposti ad intervento chirurgico di lipofilling. Obiettivo principale era quello di individuare un protocollo per la gestione del dolore procedurale allo scopo di ottenere una maggiore compliance dei pazienti e, quindi, per rendere ripetibile l'intervento stesso. Nella nostra esperienza, la combinazione di anestesia tronculare e sedazione profonda rappresenta il miglior approccio anestesilogico, in termini di efficacia e sicurezza, nella gestione del dolore durante intervento di trapianto di tessuto adiposo autologo alle mani nel paziente sclerodermico.

Keywords: Sclerosi sistemica, Lipofilling, Dolore.

PROGRESSIONE DEL DANNO MICROVASCOLARE NEI PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: OUTCOME NEI PAZIENTI TRATTATI CON RITUXIMAB**P224**

F. Goegan¹, E. Gotelli¹, C. Pizzorni¹, A. Sulli¹, S. Paolino¹, E. Alessandri¹, F. Cattelan¹, E. Hysa¹, M. Patané¹, G. Pacini¹, V. Smith², M. Cutolo¹

¹Dipartimento di Medicina Interna, U.O.C. Reumatologia, Policlinico San Martino, Genova;

²Dipartimento di Reumatologia, Ospedale Universitario di Ghent, Ghent, Belgium

Scopo del lavoro. Il danno microvascolare è un evento cruciale nella patogenesi della sclerosi sistemica (SSc) correlando con la severità del coinvolgimento d'organo. Studi recenti suggeriscono un ruolo promettente del trattamento con Rituximab (RTX) sulla progressione della microangiopatia nei pazienti affetti da SSc (1). Lo scopo del lavoro è stato valutare retrospettivamente gli effetti sulla progressione del danno microvascolare in pazienti affetti da SSc trattati con RTX.

Materiali e Metodi. 7 pazienti affetti da SSc trattati con uno o più cicli di RTX (2 infusioni da 500 mg per ciclo) sono stati inclusi. La diagnosi di SSc è stata basata sui criteri ACR/EULAR 2013. Il coinvolgimento cutaneo è stato valutato come punteggio Rodnan skin score modificato (mRSS) e secondo la classificazione di LeRoy e Medsger. È stata eseguita una videocapillaroscopia (VCP) (secondo approccio standardizzato EULAR) e spirometria (valutazione capacità vitale forzata (CVF)) al basale (t0), a 12 mesi (t1) e a 24 mesi (t2) dopo trattamento con RTX. I parametri capillaroscopici esaminati erano i modelli qualitativi (pattern Early, Active, Late), il punteggio di evoluzione della microangiopatia (MES) ed il numero assoluto di capillari. I dati sono stati espressi come distribuzione di frequenza o come intervallo mediano e interquartile (IQR) e analizzati mediante test non parametrici. Un valore $p < 0,05$ e un intervallo di confidenza (CI) del 95% sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. Sono stati inclusi 3 uomini e 4 donne con età media 53 anni (y), (IQR 35-61), la durata mediana di malattia era di

5y (IQR 5-19), l'età mediana alla diagnosi di 47y (IQR 30-57) e l'età mediana al 1° trattamento con RTX di 48y (IQR 31-76). 2 pazienti hanno ricevuto 1 ciclo di RTX, 4 pazienti hanno ricevuto 2 cicli e un paziente ha ricevuto 3 cicli RTX. Tra i pazienti arruolati, 6 erano in trattamento stabile con immunosoppressori.

Non si è evidenziata alcuna differenza statisticamente significativa in tutti i parametri capillaroscopici esaminati nel tempo. In particolare, non si è evidenziata differenza tra i parametri capillaroscopici e il numero di cicli di trattamento. Il mRSS non ha mostrato alcuna progressione significativa a t1-t2, mentre è stata osservata una differenza significativa nella CVF tra t0 e t1 (mediana 93 (IQR 65-128) contro la mediana 89 (IQR 53-110); $p < 0,05$) e tra t0 e t2 (mediana 93 (IQR 65-128) contro mediana 90 (IQR 33-112); $p < 0,05$). Questa progressione non era significativamente associata al numero di cicli RTX.

Conclusioni. Lo studio evidenzia la mancanza di progressione del danno microvascolare correlato alla SSc durante il trattamento con RTX, suggerendo un possibile ruolo positivo della terapia. Cicli ripetuti di RTX non sembrano avere un effetto additivo ma ne confermano l'effetto.

Bibliografia

1. Smith V, et al. J Rheumatol. 2016; 43: 995-6.

Keywords: *Danno microvascolare, Videocapillaroscopia, Rituximab.*

AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM DYSFUNCTION CORRELATES WITH MICROVASCULAR DAMAGE IN SYSTEMIC SCLEROSIS PATIENTS

P225

F. Masini¹, R. Galiero¹, P.C. Pafundi¹, K. Gjeloshi¹, E. Pinotti¹, R. Ferrara¹, C. Romano¹, L.E. Adinolfi¹, F.C. Sasso¹, G. Cuomo²

¹Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche Avanzate, Napoli;

²Università degli Studi della Campania L. Vanvitelli Dipartimento di Medicina di Precisione, Napoli

Objectives. Cardiac autonomic neuropathy (CAN) is among the known cardiovascular complications of systemic sclerosis (SSc) and may affect the whole prognosis of the disease. Aim of our study was to assess CAN prevalence in our cohort of SSc patients and compare its main features with clinical and epidemiological data, particularly, with severity of microvascular damage, as detected by nailfold videocapillaroscopy (NVC).

Twenty-six patients with definite SSc were consecutively enrolled at our outpatient rheumatology clinic. All patients underwent physical examination, NVC, and autonomic neuropathy diagnostic tests (orthostatic hypotension test, deep breathing test, lying-to-standing and Valsalva maneuvers).

CAN prevalence was 50% (13 cases). On univariate analysis, CAN was shown to be significantly associated with an active pattern on NVC (HR 7.438, 95% CI 1.275-8.966; $p=0.026$), whereas anti-Scl-70 positivity (HR 0.189, 95% CI: 0.036-0.997; $p=0.050$) and Creactive protein (HR 8.179, 95% CI: 1.041-64.243; $p=0.046$) reached only a borderline statistical association. The time-dependent Cox multivariate regression model showed CAN development to be independently associ-

ated with an active pattern on NVC (HR 6.236; 95% 1.089-7.985; $p=0.040$) and anti-Scl-70 positivity (HR 5.299; 95% CI 1.003-27.993; $p=0.050$).

Conclusions. Severe microvascular damage, as detected by NVC, may suggest the coexistence of autonomic dysfunction and should be considered as a red flag for the identification of patients particularly at risk of cardiac morbidity and mortality.

References

1. Othman KM, Assaf NY, Farouk HM, Aly Hassan IM. Autonomic dysfunction predicts early cardiac affection in patients with systemic sclerosis. *Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord.* 2010; 3: 43-54.
2. Hermosillo A, Ortiz R, Dabague J, Casanova JM, Martinez-Lavin M. Autonomic dysfunction in diffuse scleroderma vs CREST: an assessment by computerized heart variability. *J Rheumatol* 1994; 21: 1849-54.

Keywords: Systemic sclerosis, Cardiac autonomic neuropathy, Nailfold videocapillaroscopy.

RUOLO DELL'INIBIZIONE DELL'INTERLEUCHINA 6 NEL TRATTAMENTO DELLA SCLEROSI SISTEMICA: EFFETTI SUL COINVOLGIMENTO VASCOLARE VALUTATI ATTRAVERSO LA CAPILLAROSCOPIA

P226

C. Angelelli, M. Vasile, G. Pellegrino, K. Stefanantoni, D. Mohammad Reza Beigi, M. Cadar, F. Conti, V. Riccieri
Sapienza, Università di Roma

Background. L'interleuchina 6 è altamente espressa sulle cellule endoteliali dei pazienti con Sclerosi Sistemica (ScS) e l'inibitore del recettore dell'interleuchina 6 Tocilizumab (TOCI) sembrerebbe essere efficace in questi malati. Riportiamo il caso di due pazienti con ScS sottoposti a terapia con TOCI con beneficio, non solo sui parametri clinici e di laboratorio, ma anche sullo stato del microcircolo, evidenziato con la capillaroscopia periungueale (NVC).

Donna di 69 anni, fumatrice. Nel 2009 si presenta con artrite alle mani, dispnea e fenomeno di Raynaud a cui si associavano rialzo degli indici di flogosi, positività ANA e anti SSA/Ro. L'esame obiettivo evidenziava sclerodattilia e crepiti bilaterali. Le prove di funzionalità respiratoria (PFR) mostravano una ridotta DLCO, la TC del torace ad alta risoluzione (HRTC) interstiziopatia con aree di "ground glass". Alla NVC presenza di uno "scleroderma pattern" con ridotto numero di capillari, megacapillari e microemorragie. La paziente iniziava terapia con calcio-antagonisti e metotrexate 15 mg/settimana, con miglioramento della sintomatologia articolare. Nel 2011, per la presenza di una riacutizzazione articolare e peggioramento della dispnea, la paziente iniziava terapia infusioneale con TOCI 8 mg/kg/ ogni 4 settimane con beneficio. Negli anni successivi, si riscontrava normalizzazione degli indici di flogosi e stabilità delle alterazioni polmonari. Alla NVC si rilevava un netto miglioramento, con la scomparsa dei megacapillari e delle microemorragie, nonché la normalizzazione del numero e della distribuzione dei capillari. Attualmente la paziente presenta alterazioni minime aspecifiche alla NVC.

Uomo di 42, con insorgenza di fenomeno di Raynaud ad entrambe le mani nel 2011. Nel 2018 si recava presso la nostra Scleroderma Clinic per la presenza di "puffy hands", evolute in sclerodattilia, e positività per anticorpi anti-Topoisomerasi I. La NVC mostrava uno "scleroderma pattern" con ridotto numero di capillari, capillari giganti, microemorragie. Il paziente presentava positività al fattore reumatoide e agli anti-CCP associata ad un quadro di artrite delle mani. Veniva impostata terapia con basse dosi di glucocorticoidi, calcio-antagonisti e micofenolato mofetile 2 gr/die, con scarso beneficio. Le PFR evidenziavano un'alterata DLCO (60%) e l'HRCT un quadro iniziale di "ground glass". A gennaio 2019, il paziente iniziava terapia con TOCI sottocute (162mg/settimana). Nei mesi successivi la sintomatologia articolare e respiratoria migliorava progressivamente e nel 2020 la NVC mostrava una risoluzione dello "scleroderma pattern" precedentemente descritto, senza alcuna anomalia specifica e con una normale densità delle anse capillari.

Questi due casi mostrano che nella ScS gli effetti dell'inibizione dell'IL-6 con il TOCI possono essere efficaci non solo per il controllo delle manifestazioni articolari, cutanee e polmonari ma possono anche migliorare le condizioni del microcircolo come dimostrato dagli evidenti cambiamenti delle alterazioni capillaroscopiche. Questo risultato potrebbe aprire nuovi scenari terapeutici per il trattamento della vasculopatia in corso di ScS.

Keywords: Sclerosi sistemica, Capillaroscopia, Tocilizumab.

ELEGGIBILITÀ AL TRATTAMENTO ANTIFIBROTICO CON NINTEDANIB IN PAZIENTI AFFETTI DA INTERSTIZIOPATIA POLMONARE SECONDARIA A SCLEROSI SISTEMICA

P227

E. De Lorenzis, L. Gigante, G. Natalello, L. Verardi, E. Gremese, S.L. Bosello

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

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento polmonare è il principale determinante di morbi-mortalità in corso di sclerosi sistemica (SSc). I trial SENSISCIS e INBUILD hanno documentato l'efficacia del Nintedanib (NTN) nel trattamento dell'interstiziopatia polmonare secondaria a SSc (SSc-ILD) e nelle forme rapidamente progressive diverse dalla Fibrosi Polmonare Idiopatica. I criteri per l'utilizzo di tale farmaco in pazienti con SSc-ILD nella pratica clinica sono attualmente in corso di definizione. Obiettivo del presente studio è valutare la proporzione di pazienti eleggibili al trattamento con NTN sulla base dei criteri di arruolamento degli studi SENSISCIS e INBUILD in una coorte real-life di pazienti con SSc-ILD.

Materiali e Metodi. Sono state valutate retrospettivamente le visite cliniche relative a pazienti consecutivi con SSc-ILD in cui veniva modificata la terapia immunosoppressiva e, per ognuno, la visita più recente. Sono stati presi in considerazione pazienti con estensione TC dell'interstiziopatia $\geq 10\%$ e durata di malattia ≤ 7 anni, valutati nel periodo compreso tra settembre 2016 e dicembre 2019. L'eleggibilità dei pazienti al NTN è stata definita in base ai criteri di inclusione dei trial SENSISCIS e INBUILD. Pazienti con più di 2 ulcere acrali al momento della valutazione, storia di amputazione digitale, ipertensione polmonare, rischio emorragico o trombotico aumentati sono stati giudicati non candidabili.

Risultati. Sono state esaminate in totale 177 visite, relative a 78 pazienti (femmine 80.8%, variante cutanea diffusa 51.3%, positività anti-Scl70 55.7%, età 54.8 ± 16.0 e durata di malattia 4.0 ± 2.4 anni). Considerando le visite in cui sono state effettuate modifiche terapeutiche, 54 pazienti (54.5%) risultavano

candidabili a NTN secondo criteri SENSISCIS e di questi 31 (31.3%) anche secondo criteri INBUILD. In tale gruppo, 25 pazienti erano in trattamento con micofenolato mofetile, 11 con azatioprina, 10 con ciclofosfamide, 7 con metotrexato e 8 con rituximab (2 in associazione). All'ultima valutazione disponibile, 42 pazienti (62.8%) sarebbero stati candidabili a NTN secondo criteri SENSISCIS e di questi 12 (15.4%) anche secondo criteri INBUILD. In tale gruppo, 30 pazienti erano in trattamento con micofenolato mofetile (6 in associazione), 5 con azatioprina, 1 con ciclofosfamide, 1 con metotrexato, 6 con rituximab, 2 in tocilizumab e 1 in pirfenidone.

Globalmente, i fattori limitanti l'inserimento di NTN secondo i criteri di arruolamento dei trial sarebbero stati: valori normali (19.2%) o troppo bassi (6.4%) di DLco, FVC troppo bassa (3.4%), severa patologia ulcerativa acrale (16.9%), significativa ipertensione polmonare (6.2%), aumentato rischio trombotico o emorragico (6.2%). Negli scenari di eleggibilità, una progressione cutanea era evidenziabile nel 43.4% di tutte le visite, e nel 12.8% delle ultime visite esaminate.

Conclusioni. Le possibilità di trattamento farmacologico in grado di influire sulla progressione della SSc-ILD sono attualmente limitate. Sulla base della nostra analisi retrospettiva, l'utilizzo di NTN in accordo con le attuali evidenze cliniche potrebbe essere considerato in una significativa percentuale di pazienti con SSc-ILD.

Keywords: Nintedanib, Eleggibilità, Impegno polmonare progressivo.

VALUTAZIONE DEL RISCHIO DI CANCRO IN PAZIENTI SCLERODERMICI TRATTATI CON IMMUNOSOPPRESSORI TRAMITE ANALISI DI PROPENSITY SCORE MATCHING

P228

L. Verardi¹, E. De Lorenzis^{1,2}, L. Gigante¹, G. Natalello¹, P.G. Cerasuolo¹, E. Gremese¹, S.L. Bosello¹

¹Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Dottorato in Medicina Biomolecolare, XXXV Ciclo - Università di Verona

Scopo del lavoro. In letteratura è descritta l'aumentata incidenza di tumori nei pazienti con sclerosi sistemica (SSc). Le conoscenze attuali riguardo il potere onco-trasformante del trattamento immunosoppressivo in patologie reumatologiche e non, suggeriscono un'aumentata incidenza di neoplasie ematologiche e solide. I dosaggi di farmaco presi in considerazione negli studi attualmente disponibili risultano spesso più elevati rispetto a quelli solitamente utilizzati nella pratica clinica reumatologica. Non è stato ancora chiaro quale sia l'impatto delle differenti terapie immunosoppressive nell'insorgenza di neoplasia in corso di SSc. Obiettivo dello studio è valutare l'incidenza di neoplasie in pazienti con SSc in rapporto all'esposizione alla terapia immunosoppressiva.

Materiali e Metodi. L'incidenza di neoplasia in una coorte di 600 pazienti affetti da SSc è stata valutata retrospettivamente. Pazienti con diagnosi di neoplasia entro 36 mesi dall'esordio - quindi sospetti per forma paraneoplastica - sono stati esclusi dall'analisi. I pazienti esposti a metotrexato, ciclofosfamide, azatioprina e micofenolato sono stati comparati con un gruppo selezionato tramite propensity score matching, paragonabile per età di esordio, sesso, variante di malattia, autoanticorpi ed esposizione agli immunosoppressori non oggetto diretto di confronto. Il follow-up considerato era compreso tra l'esordio clinico e la diagnosi di cancro, l'ultima visita disponibile o il venticinquesimo anno di malattia.

Risultati. L'analisi è stata effettuata su 526 pazienti osserva-

ti per un periodo medio di 12.1±6.0 anni (maschi 9.5%, età all'esordio 49.0±15.3 anni). Il 24.9% aveva variante cutanea diffusa di malattia e rispettivamente il 39.0% e il 34.8% presentavano positività per anti-centromero ed anti-Scl70. Durante il follow-up il 19.0% dei pazienti è stato esposto a ciclofosfamide, il 15.3% ad azatioprina, il 14.4% a metotrexato e l'11.6% a micofenolato mofetile. Sono state effettuate 65 diagnosi di cancro successive al 36° mese dall'esordio (incidenza 1.02:100 pazienti/anno), di cui 16 neoplasie mammarie, 12 del tratto gastro-intestinale, 11 del distretto testa-collo, 10 polmonari, 9 cutanee, 5 ematologiche e 1 encefalica. L'incidenza di neoplasie non differiva in relazione al trattamento con ciclofosfamide ($X^2=1.37$, $p=0.24$), azatioprina ($X^2=0.001$, $p=0.98$), micofenolato mofetile ($X^2=2.41$, $p=0.12$) o metotrexato ($X^2=1.094$, $p=.296$).

Conclusioni. I nostri dati indicano un aumento di incidenza di neoplasie in corso di SSc che appare raddoppiata rispetto alla popolazione generale italiana comparabile per sesso e età (0.55:100 pazienti/anno secondo dati ISTAT). Tale rischio è risultato indipendente dall'esposizione a farmaci immunosoppressori utilizzati per il trattamento della malattia sclerodermica.

Keywords: *Rischio neoplastico, Propensity score, Terapia immunosoppressiva.*

ASSESSMENT ULTRASONOGRAFICO CON UTILIZZO DI FREQUENZA ULTRA ALTA DI CUTE E PULEGGE DI FLESSIONE IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA: STUDIO PRELIMINARE

P229

E. Lubrano Di Scorpaniello¹, D. Berritto², K. Gjeiloshi¹, F. Masini¹, E. Pinotti¹, R. Ferrara¹, S. Cappabianca³, G. Cuomo¹

¹Medicina Interna, Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli;

²Divisione di Radiologia Casa di Cura Villa Fiorita, Caserta; ³Dipartimento di Radiologia, Università degli Studi della Campania Luigi Vanvitelli, Napoli

Scopo del lavoro. L'utilizzo di Ultra- High- Frequency Ultrasound (UHF- US) (50 Mhz) nella valutazione di cute e pulegge di flessione delle dita permette una precisa stratificazione anatomica di cute e sottocute, permettendo una misurazione di epidermide, derma ed ipoderma, nonché una valutazione morfologica e funzionale delle pulegge di flessione delle dita. Il nostro è uno studio descrittivo delle alterazioni della cute sclerodermica valutate con UHF-US; lo studio prevede altresì di valutare la capacità di tali frequenze ultrasonografiche di differenziare

pazienti affetti da sclerosi sistemica (SSc) dai controlli sani e di valutare l'interessamento delle pulegge di flessione nei pazienti affetti da SSc.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati 10 pazienti con SSc (6 dcSSc, 4 lcSSc) e 6 controlli sani, tutti valutati da 2 operatori esperti di ecografia muscoloscheletrica.

Le immagini incluse in questo studio sono state acquisite mediante un dispositivo ecografico (Vevo MD; FUJIFILM Visual Sonics, Amsterdam, the Netherlands) dotato di sonde lineari a frequenza ultra-alta (48-70- MHz) in grado di produrre immagini con una risoluzione spaziale fino a 30 micron entro i primi 3 cm della superficie corporea.

Sono state eseguite scansioni in B-Mode longitudinali e trasversali su cute e sottocute ventrale del terzo e quarto dito di

mani, in corrispondenza delle pulegge di flessione A1 ed A2. Sono state valutate l'ecostruttura e lo spessore dei singoli stati cutanei, l'ecostruttura e lo spessore delle pulegge A1 ed A2 e lo scorrimento dei corrispondenti tendini flessori.

Risultati. In tutti i pazienti con SSc si è evidenziato un ispessimento significativo del derma rispetto ai controlli sani; nei pazienti con malattia di lunga durata si è evidenziato un pattern ecostrutturale di fibrosi (iperecogenicità diffusa). In 6 pazienti con sclerodattilia severa (3 dcSSc, 3 lcSSc) si è evidenziato un ispessimento ipo/iperecogeno significativo delle pulegge di flessione A1 e/o A2, associato a severa limitazione dello scorrimento dei tendini flessori sottostanti, rispetto ai controlli sani.

Conclusioni. La valutazione della cute mediante UHF- US (50 Mhz) ha permesso una precisa valutazione dei 3 segmenti cutanei (epidermide, derma ed ipoderma), dimostrando di individuare diversi pattern ultrasonografici di interessamento cutaneo in pazienti con SSc correlabili con la durata di malattia. Inoltre l'ispessimento delle pulegge di flessione A1 e/o A2 delle dita riscontrata nei pazienti con SSc correla con la durata di malattia e con la ridotta motilità delle mani.

Keywords: Sclerodermia, Ultra-High-Frequency, Ultrasonografia.

RUOLO DELLA LEPTINA SIERICA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA E ALTERAZIONI DEL RITMO CARDIACO

P230

G. Pellegrino¹, K. Stefanantoni¹, F. Facioni¹, C. Angelelli¹, A. Gigante², R. Badagliacca¹, C.D. Vizza¹, S. Morelli¹, F. Conti¹, E. Rosato², V. Ricciari¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma;

²Dipartimento di Medicina Traslazionale e di Precisione, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. I pazienti affetti da Sclerosi Sistemica (SSc) presentano nel 25-75% dei casi alterazioni elettrocardiografiche (ECG), spesso associate ad altre manifestazioni sistemiche di malattia e ad una prognosi infausta. A fronte della bassa sensibilità e specificità dei bio-marcatori attualmente disponibili, risulta necessario individuare fattori clinico-laboratoristici che possano migliorare l'approccio diagnostico e terapeutico in questi pazienti. La Leptina, adipochina sierica sintetizzata in risposta a condizioni infiammatorie, sembra svolgere azione pro-fibrotica nei pazienti con ScS. Negli ultimi anni, molti studi hanno evidenziato il suo ruolo nei meccanismi di rimodellamento cardiaco e di sviluppo di fibrosi cardiaca in alcune patologie croniche.

Abbiamo valutato il ruolo della Leptina nello sviluppo di alterazioni del ritmo cardiaco (ARC) in corso di ScS, ricercando anche le possibili caratteristiche clinico-laboratoristiche associate all'incremento della concentrazione sierica di questa adipochina.

Materiali e Metodi. Abbiamo esaminato 85 pazienti affetti da SSc, in accordo con i criteri classificativi ACR/EULAR 2013, seguiti presso il Centro Regionale di Malattie Rare del Policlinico Umberto I. Di questi, 50 presentavano ARC significative, valutate con tecniche diagnostiche non invasive, mentre 35 erano esenti da ARC. Per ogni paziente sono state raccolte informazioni cliniche e laboratoristiche, inclusi i fattori di rischio cardiovascolari e i tracciati ECG. In tutti i pazienti abbiamo dosato la concentrazione sierica di Leptina con metodica immunoenzimatica (Life Technologies - Italia).

Risultati. Nel gruppo composto da 50 pazienti con ScS e ARC (età media \pm DS=51 \pm 15 anni; F:M 41:9), I livelli circolanti di Leptina erano significativamente più elevati nei pazienti con ScS e ARC rispetto al gruppo di controllo senza ARC (età media \pm DS=49 \pm 16 anni; F:M 33:2) (12027 pg/ml versus 6392 pg/ml; p 0,0009).

Tra i diversi parametri esaminati, nei pazienti con ARC 32 (64%) presentavano interstiziopatia polmonare (ILD) e 22 (44%) un valore di BMI>25 kg/m², mentre nel gruppo di controllo era presente ILD in 15 casi (43%) e un BMI>25 kg/m² in 9 (35%). Valutando tutti gli 85 pazienti arruolati nello studio, abbiamo osservato un valore di Leptina sierica significativamente maggiore nei pazienti con BMI>25 kg/m² (31 casi) rispetto ai pazienti con BMI<25 kg/m² (13161 pg/ml vs 8187 pg/ml; p 0,0008) e in quelli con ILD (47 casi) rispetto a quelli senza (11740 pg/ml vs 7616 pg/ml; p 0,0079).

Conclusioni. Per quanto di nostra conoscenza, questo è il primo studio che dimostra un incremento della Leptina sierica in pazienti affetti da SSc che presentano ARC, confermando inoltre dati di letteratura riguardanti l'incremento della stessa in pazienti con BMI>25 kg/m² e ILD. I nostri risultati andranno confermati con studi condotti su coorti più numerose, ma ci consentono di speculare sul possibile coinvolgimento della Leptina nella patogenesi dei disturbi del ritmo in corso di SSc.

Keywords: Sclerosi sistemica, Alterazioni del ritmo cardiaco, Citochine.

ADERENZA ALLA DIETA MEDITERRANEA NEI PAZIENTI ITALIANI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA: ASSOCIAZIONE CON SINTOMI GASTROINTESTINALI, UMORE E QUALITÀ DELLA VITA P231

G. De Luca¹, G. Natalelo², G. Abignano³, C. Campochiaro², D. Temiz Karadag⁴, C. Cordini¹, E. De Lorenzis^{2,5}, L. Gigante², L. Passantino², L. Verardi², M. De Santis⁶, E. Gremese², L. Dagna¹, S.L. Bosello²

¹Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita Salus, Milano;

²Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

³Istituto Reumatologico Lucano (IReL), Azienda Ospedaliera Regionale San Carlo, Potenza; ⁴Kocaeli University Medical Faculty,

Kocaeli, Turkey; ⁵Dottorato in Medicina Biomolecolare, XXXV Ciclo, Università di Verona; ⁶Humanitas Clinical

and Research Center, Rozzano

Scopo del lavoro. Il coinvolgimento gastrointestinale (GI) è comune in corso di sclerosi sistemica (SSc) e rappresenta una delle principali cause di morbilità e riduzione della qualità della vita (QoL). L'impatto delle abitudini alimentari su sintomi GI, umore e QoL non è stato ampiamente valutato. Obiettivo dello studio è valutare l'adesione alla dieta mediterranea (MD) in una coorte multicentrica italiana di pazienti con SSc, esplorando l'eventuale relazione con sintomi GI, caratteristiche di malattia, depressione, ansia e QoL generale.

Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da SSc in 4 centri italiani, distribuiti nelle principali aree geografiche. L'adesione alla MD è stata valutata utilizzando i questionari MEDAS e QueMD. I sintomi depressivi/ansiosi e la QoL sono stati valutati con la scala di ansia e depressione ospedaliera (HADS) e lo Scleroderma-HAQ (S-HAQ). I sintomi GI sono stati valutati con il questionario UCLA-SCTC-GIT 2.0 (USG). Sono stati raccolti i dati clinici e relativi allo stile di vita.

Risultati. Sono stati arruolati 265 pazienti (94.7% femmine; età 55.8 ± 13.6 anni; durata della malattia 9.1 ± 7.0 anni; variante diffusa 31.8%; anti-Scl70+ 35.8%; ulcere 23.4%; ILD 29.4%; BMI > 25 kg/m² 34.7%). Globalmente, l'adesione alla MD era moderata (7.5 ± 1.9) secondo MEDAS, il cui punteggio correleva con QueMD (4.53 ± 1.96 ; $R=0.337$, $p<0.001$). L'adesione alla MD era ottimale in 39 pazienti (14.7%), ed era maggiore nei pazienti dall'Italia centro-meridionale ($p=0.036$); 189 pazienti (71.3%) avevano una buona adesione e 37 (14.0%) una scarsa adesione alla MD. I sintomi GI erano moderati/gravi secondo l'USG in 37 (14.0%) pazienti (score 0.41 ± 0.40) e la piroisi era il sintomo gastrointestinale più comune (35.2%).

La prevalenza di sintomi ansiosi e depressivi significativi era del 24.1% e 17.0%, rispettivamente. L'adesione alla MD correleva inversamente con la presenza di sintomi depressivi ($R=-0.181$, $p=0.04$), la riduzione della QoL (S-HAQ: gravità malattia $R=-0.202$, $p=0.01$; Raynaud $R=-0.217$, $p<0.001$; ulcere $R=-0.207$, $p=0.01$) e l'entità di sintomi GI (USG costipazione: $R=-0.133$, $p=0.032$). I pazienti con adesione ottimale alla MD meno frequentemente mostravano sintomi depressivi significativi ($p=0.04$) e compromissione della QoL secondo S-HAQ (generale $p=0.04$; Raynaud $p=0.005$; ulcere $p=0.02$). La depressione e l'ansia correlevano direttamente con gravità dei sintomi GI del tratto superiore ($R=0.263$, $p<0.001$) e compromissione della QoL secondo S-HAQ (HAQ $R=0.136$, $p=0.032$; gravità malattia $R=0.233$, $p<0.001$; disturbi GI $R=0.135$, $p=0.04$; disturbi respiratori $R=0.133$, $p=0.03$; ulcere $R=0.132$, $p=0.037$). Tali osservazioni erano valide anche escludendo dall'analisi i pazienti con diagnosi di depressione e fibromialgia.

Conclusioni. Una scarsa adesione alla MD è associata a sintomi depressivi, compromissione della QoL e maggiore intensità dei sintomi GI e acrali in pazienti affetti da SSc. I peggiori outcome osservati potrebbero essere secondari alle abitudini alimentari non ottimali o, viceversa, esserne concausa. La valutazione delle abitudini alimentari e la promozione di uno stile di vita sano appaiono fondamentali per i pazienti affetti da SSc.

Keywords: Dieta mediterranea, Qualità della vita, Sintomi gastrointestinali.

EXPIRATORY FLOW ACCELERATOR (EFA®): PROGRAMMA DOMICILIARE DI DISOSTRUZIONE BRONCHIALE IN PAZIENTI SCLERODERMICI CON IPERSECREZIONE BRONCHIALE, TOSSE PRODUTTIVA E DISPNEA: STUDIO PILOTA

P232

S. Faverzani¹, A. Becciolini¹, F. Nocera¹, A. Ariani¹, F. Mozzani¹, D. Santilli¹, V. Alfieri¹, L. Monica¹, L. Barone¹, A. Barbieri¹, M. Marvisi², M. Riva¹, A.A. Chetta¹, E. Crisafulli³

¹Azienda Ospedaliero Universitaria di Parma; ²Casa di Cura Figlie di San Camillo, Cremona; ³Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata di Verona

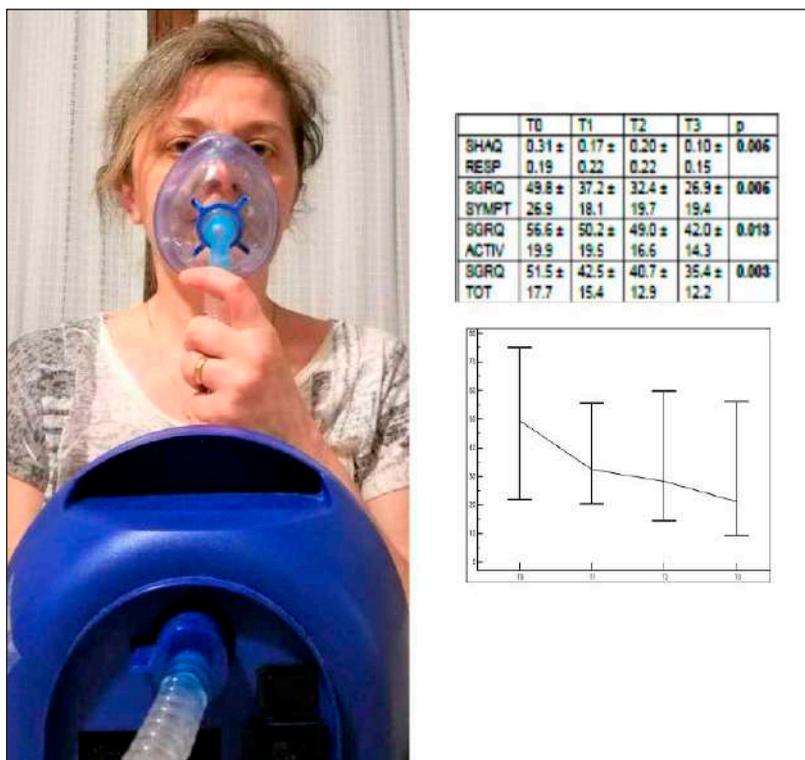
Scopo del lavoro. La Sclerosi Sistemica (SSc) è una malattia reumatologica con frequente coinvolgimento polmonare che aumenta morbilità e mortalità di questi soggetti a causa delle molteplici riacutizzazioni broncopolmonari. Abbiamo testato una nuova tecnologia che accelera il flusso espiratorio (EFA) a volume corrente e che rimuove delicatamente, senza sforzi respiratori, le secrezioni. Obiettivo principale di questo studio è stato descrivere gli effetti della tecnologia EFA sui sintomi respiratori; in secondo luogo valutare i cambiamenti sulla qualità di vita (QdV) e sulle attività di vita quotidiana (ADL). **Materiale e Metodi.** Abbiamo selezionato 8 pazienti affetti da SSc, che presentassero tosse produttiva e dispnea da sforzo. È stato proposto un programma domiciliare di disostruzione bronchiale con EFA e sono stati somministrati questionari: Health Assessment Questionnaire-Modified (HAQ-MOD) e Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ). Un fisioterapista respiratorio ha addestrato ogni soggetto all'utilizzo del presidio ed all'esecuzione del programma: 3 sedute giornaliere, della durata di 15 minuti ciascuna. I pazienti sono stati tutti rivalutati dopo 30-90 e 180 giorni. I pazienti sono stati educati all'autotattamento domiciliare e non sono stati supervisionati. L'analisi statistica è stata eseguita tramite General

Linear Model per misure ripetute ed un $p < 0.05$ è stato considerato significativo.

Risultati. 8 pazienti sono stati arruolati (M:F=1:7), età mediana 54 (IC95% 46-69). 7 di loro avevano interstiziopatia secondaria a SSc. Il valore totale del SGRQ ed il dominio sintomi respiratori del HAQ-MOD mostrano una costante riduzione nel tempo ($p=0.003$ e $p=0.005$). In particolare, c'è stato un significativo aumento in 2 domini del SGRQ: attività ($p=0.013$) e sintomi respiratori ($p=0.005$).

Conclusioni. Questo è il primo studio che indaga la disostruzione bronchiale in SSc e la nostra ricerca suggerisce l'importanza di un programma giornaliero finalizzato all'eliminazione delle secrezioni in eccesso, in soggetti SSc con tosse produttiva e dispnea. Abbiamo rilevato una grande efficacia della tecnologia EFA nel migliorare la QdV, le ADL ed i sintomi respiratori in questi pazienti: possiamo inferire che questo presidio abbia le potenzialità di rallentare la progressione della malattia, riducendo le riacutizzazioni broncopolmonari.

Keywords: Sclerosi sistemica, Riabilitazione respiratoria, Dispnea.



MIGLIORAMENTO DELLA PERFORMANCE NEL TEMPO DI UN TEAM MULTIDISCIPLINARE COMPOSTO DA REUMATOLOGI, PNEUMOLOGI E RADIOLOGI NELLA GESTIONE DELLE MALATTIE POLMONARI INTERSTIZIALI

P233

E. De Lorenzis^{1,2}, L. Gigante¹, G. Natalello¹, L. Verardi¹, F. Varone³, A.R. Larici⁴, L. Richeldi², E. Gremese¹, S.L. Bosello¹

¹Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Dottorato in Medicina Biomolecolare, XXXV Ciclo, Università di Verona; ³Divisione di Pneumologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁴Divisione di Radiologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Background. Il team multidisciplinare (MDT) che include pneumologi, radiologi e patologi è il gold standard attuale nella diagnosi e nella gestione delle malattie polmonari interstiziali (ILD). Sebbene fino al 20% delle ILD sia secondario a malattie reumatiche autoimmuni sistemiche (SARD), i reumatologi non sono sistematicamente coinvolti nel MDT. D'altro canto, non vi sono raccomandazioni in ambito reumatologico circa la discussione presso MDT dei casi di sospetta progressione polmonare di SARD-ILD.

Obiettivo. L'obiettivo dello studio è descrivere l'esperienza di un MDT esteso ai reumatologi (eMDT), rapportando nel tempo il livello di accordo tra singoli specialisti nella definizione di diagnosi e progressione di SARD-ILD.

Metodi. Sono stati tenuti MDT settimanali composti da almeno 2 reumatologi, 2 pneumologi e 2 radiologi. La discussione si è svolta dopo una valutazione preliminare reumatologica e pneumologica al fine di effettuare una diagnosi specifica (ILD con red-flags reumatologiche, gruppo D) o di valutare la sospetta progressione dell'ILD in TC (SARD-ILD con diagnosi consolidata, gruppo P). Sono state registrate le decisioni del eMDT sulla diagnosi o la progressione dell'ILD ed eventuali conseguenti modifiche terapeutiche.

Risultati. Sono stati discussi in eMDT 151 casi durante un periodo di 18 mesi (81 gruppo D, 70 gruppo P). Globalmente, la concordanza tra reumatologi e pneumologi è stata moderata per il rilevamento della positività ai test di autoimmunità ($k=0.48$, IC 95% 0.25-0.72, $p<0.001$) e della familiarità per

SARD ($k=0.49$, IC 95% 0.17-0.81, $p<0.001$), discreta per l'identificazione di sintomi extrapolmonari ($k=0.23$, IC 95% 0.025-0.43, $p=0.064$) e scarsa per l'identificazione delle anomalie di laboratorio coerenti con SARD ($k=0.16$, IC 95% 0.011-0.33, $p=0.024$). La concordanza tra reumatologo ed eMDT nell'identificazione della progressione dell'ILD era moderata ($k=0.44$, IC 95% 0.23-0.64, $p<0.001$).

Su un periodo di 18 mesi, considerando quindi 3 semestri consecutivi di esperienza, la classe di concordanza è migliorata dal primo al terzo semestre sia tra pneumologo e reumatologo per l'identificazione delle red flag (da scarso a moderato per l'identificazione dei sintomi extrapolmonari e delle anomalie di laboratorio; da discreta a buona per il rilevamento di positività ai test di autoimmunità e la familiarità per SARD), che tra reumatologo ed eMDT (risposta finale condiviso) nella capacità di interpretare la TC (da discreto a moderato).

Conclusioni. La discussione in un eMDT composto da pneumologi, radiologi e reumatologi, garantisce una migliore accuratezza nell'inquadramento delle ILD e nella valutazione della progressione di SARD-ILD. La valutazione presso eMDT dei pazienti con SARD-ILD gestiti dal reumatologo dovrebbe essere favorita, al fine di guidare un adeguato intervento terapeutico.

Keywords: Team multidisciplinare, Impegno polmonare, Concordanza.

PREDIZIONE E PREVENZIONE PRIMARIA DI COMPLICANZE VASCOLARI MAGGIORI IN CORSO DI SCLEROSI SISTEMICA

P234

C. Bruni¹, L. Cometi¹, A. Gigante², S. Bellando Randone¹, S. Guiducci¹, E. Rosato², M. Maticci Cerinic¹

¹Università degli Studi di Firenze, Dipartimento Medicina Sperimentale e Clinica, Divisione Reumatologia, Firenze;

²Università Sapienza di Roma, Dipartimento Medicina Traslazionale e di Precisione, Roma

Scopo del lavoro. La presenza di un'alterazione sia funzionale che strutturale della parete vascolare è un elemento centrale nella patogenesi della Sclerosi Sistemica (SSc) ed è alla base dello sviluppo delle principali complicanze vascolari (CVM), come le ulcere digitali (DUs), l'ipertensione arteriosa polmonare (PAH) e la crisi renale sclerodermica (SRC). L'identificazione dei pazienti a rischio di sviluppare tali complicanze è di importanza cruciale nella gestione clinica della malattia. Ad oggi, la maggior parte dei farmaci utilizzati per la vasculopatia sclerodermica ha un meccanismo vasodilatante o vasoattivo, per il trattamento o la prevenzione secondaria del fenomeno di Raynaud e delle CVM stesse. L'obiettivo dello studio è quello di identificare i predittori del futuro sviluppo di una CVM (DUs, PAH, SRC) e di verificare l'effetto di prevenzione primaria dei farmaci vasoattivi/vasodilatanti sullo sviluppo di CVM comunemente usati, in pazienti con SSc naïve a tali complicanze.

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti affetti da SSc secondo i criteri ACR/EULAR 2013 senza storia di CVM. Sono stati raccolti dati demografici, clinici, laboratoristici e strumentali e sui trattamenti usati, al baseline e al follow-up (fino all'insorgenza di una CVM o all'ultima osservazione disponibile).

Risultati. Su 330 pazienti valutati, 134 sono risultati eleggibili, con età media 56.5 ± 14.2 anni, sesso femminile 88.1%, subset cutaneo limitato 61.9%, positività di anticorpi anti-centromero 60.4%. In un follow-up medio di 43 ± 19 mesi, 12 pazienti (9.0%) hanno sviluppato almeno una CVM (10 DUs, 2 PAH e 1 SRC). La presenza al baseline di dispnea in classe NYHA ≥ 2 [HR 4.867 (1.415-16.738), $p=0.012$] e di artrite

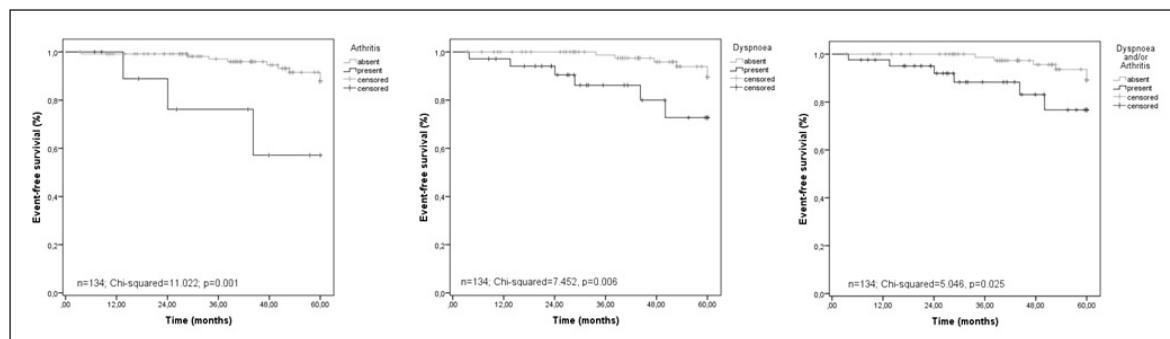
al baseline [HR 9.141 (2.183-38.233), $p=0.002$] sono risultati predittori indipendenti per lo sviluppo di CVM al follow-up (Figura 1). Non è emerso alcun effetto di prevenzione primaria dei farmaci vasoattivi/vasodilatanti sullo sviluppo delle CVM. Tuttavia, nei pazienti trattati con Sildenafil è emerso un minor aumento dell'indice di resistenza renale (-0.01 ± 0.04 versus $+0.03 \pm 0.05$, $p=0.001$) e in quelli trattati con Alprostadil una riduzione del declino del DLco (-1.0 ± 16.1 versus -7.3 ± 11.5 , $p=0.029$). Sia Iloprost (55.0 ± 6.1 vs 29.6 ± 15.5 mesi, $p=0.002$) che i sartanici (55.1 ± 7.0 vs 34.6 ± 17.6 mesi, $p=0.048$) erano associati ad un ritardo nella comparsa di una CVM, mentre gli ACE-inibitori ad una comparsa più precoce (8.7 ± 6.8 vs 43.9 ± 12.5 mesi, $p=0.015$).

Conclusioni. I risultati confermano la dispnea e la sinovite come predittori indipendenti di CVM nei pazienti sclerodermici. Nonostante non sia emerso un effetto di prevenzione primaria di CVM dei farmaci vasoattivi/vasodilatanti, i dati mostrano che questi potrebbero contribuire a rallentare la progressione della vasculopatia e ritardando la comparsa delle CVM. Rimane da confermare il ruolo degli ACE-inibitori nella comparsa precoce dei CVM, visto l'incremento di rischio per SRC e morte da SRC noto in letteratura.

Fundings:

Cosimo Bruni ha ricevuto una borsa da SIR per la realizzazione di questo progetto.

Keywords: Scleroderma, Complicanze vascolari, Predizione e prevenzione.



SYSTEMIC SCLEROSIS AND SARCOIDOSIS: AN UNUSUAL ASSOCIATION**P235****E. Montabone, V. Data, R. Carignola***Scleroderma Unit, A.O.U. San Luigi Gonzaga, Orbassano*

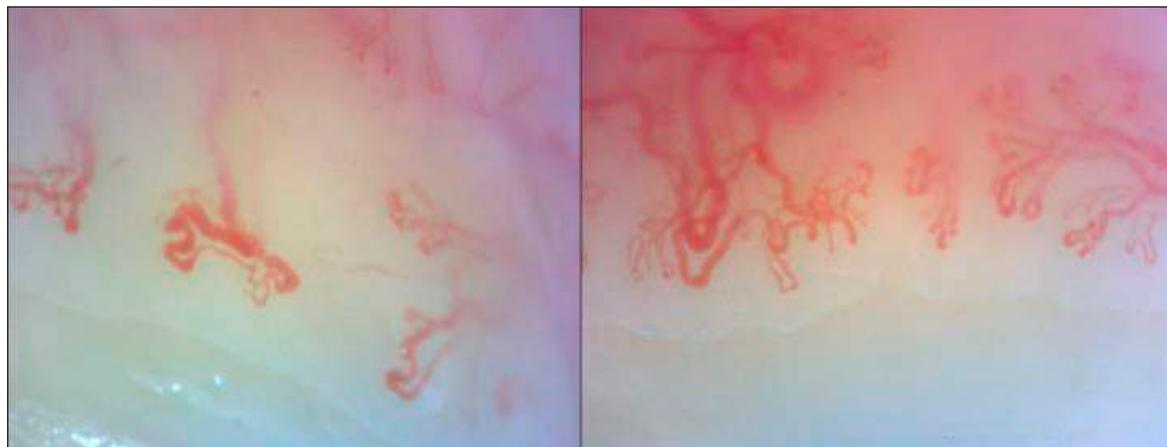
Sarcoidosis and systemic sclerosis (SSc) are both multisystemic disorders of unknown etiology. While sarcoidosis manifests as a non-caseating granulomatous disease most commonly affecting lungs and skin; SSc is an autoimmune disorder characterized by vasculopathy and connective tissue fibrosis. To date, fewer than fifty cases of clinical overlap have been reported in the literature. The onset of SSc was generally antecedent or concurrent sarcoidosis onset, and the association with autoimmune thyroid disease is relatively rare.

Here, we show detailed clinical features of a 67 years old woman with autoimmune thyroiditis and sarcoidosis manifested as dyspnea, erythema nodosum and arthritis in 2014. There was on computed tomography of the chest hilar lymphadenopathy and the biopsy showed non-calcified granuloma congruent to sarcoidosis. Corticosteroids and hydroxychloroquine were started, with arthralgia improvement but for the appearance of a diffuse erythematous rash, hydroxychloroquine was discontinued and methotrexate started. Two years later, the patient presented to our center with Raynaud's phenomenon, sclerodactyly, and an active scleroderma pattern on nailfold capillaroscopic; her arthritis worsened. On laboratory evalua-

tion, serum antinuclear antibody (1:320 speckled pattern) and rheumatoid factor (RF), anti-CCP and anti-SSA were positive. C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rate were increased. Infectious evaluation, including quantiferon testing, was negative. Pulmonary function testing revealed an FEV1/FVC ratio of 89% with diffusion capacity of carbon monoxide (DLCO) 64%. Diagnosis of SSc was based on clinical and capillaroscopic evaluation although the antibodies pattern was not typical. Treatment included methotrexate, anti TNF (adalimumab), CCB (amlodipine) and iloprost. Stabilization of the general state of the patient was achieved. The clinical follow-up continues; the patient appears to be in clinical remission.

The most interesting feature in the present case is the collision of sarcoidosis and systemic sclerosis with an unusual serological and capillaroscopic patterns. As TNF plays an important role in both formation and maintenance of granulomas, as well as in the immune response, adalimumab in this patient turned out as an effective therapeutic option.

Keywords: *Sclerosi sistemica, Sarcoidosi, sindromi overlap.*



VALUTAZIONE DEL COINVOLGIMENTO CARDIACO IN 90 PAZIENTI AFFETTI DA SCLEROSI SISTEMICA

P236

L. Galvani, P. Balzarini, A. Batticciotto, F. Campanaro, A. Cappelli
Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi-ASST Sette Laghi, Varese

Scopo del lavoro. Valutare il coinvolgimento cardiaco in una casistica di Pazienti affetti da SSc.

Materiali e Metodi. 80 donne e 10 uomini affetti da SSc ed in terapia con ilprost/alprostadil sono stati sottoposti ad indagini cardiologiche (ECG, ECG-Holter, eco color Doppler cardiaco con stima pressioni polmonari, e, se indicati, visita cardiologica, cateterismo cardiaco dx, coronarografia).

Risultati. Età media dei Pazienti 66,3 anni (range 25-86), età media alla diagnosi 54,1 (20-82), durata media di malattia 12,1 anni. Il 92% presentava la forma ad interessamento cutaneo limitato, l'8% la forma ad interessamento cutaneo diffuso. Il 10% aveva avuto una o più lesioni ischemiche digitali, il 5% alterazioni della funzione renale, il 28% aveva interstiziopatia polmonare, il 14% una severa riduzione della DLCO.

Nell'89% dei Pazienti sono stati rilevati sintomi e segni di possibile coinvolgimento cardiaco o alterazioni elettrocardiografiche o ecocardiografiche. I sintomi/segni (presenti nel 40% dei pazienti) erano costituiti più frequentemente da dispnea da sforzo, astenia, palpitazioni, episodi sincopali tachicardia, e con minor frequenza da lipotimie, dispnea a riposo, edemi declivi, toracoalgie aspecifiche, precordialgie/costrizione precordiale e ipotensione arteriosa.

Gli esami elettrocardiografici (ECG ed ECG dinamico, alterati nel 61% dei pazienti) hanno evidenziato principalmente extrasistolia ventricolare (25%) e sopraventricolare (22%), disturbi della conduzione (BBB, EAS, BAV) (22%), tachicardia sinusale (11%), segni di ischemia o infarto pregresso (6%), aritmie (6%) (tachicardia sopraventricolare, wandering pacemaker, fibrillazione atriale, episodio di ritmo idioventricolare accele-

rato). Le alterazioni ecocardiografiche (presenti nell'82% dei pazienti) erano costituite da alterato rilasciamento diastolico, ingrandimento atriale sinistro, ipertrofia del VS, insufficienza mitralica, insufficienza tricuspide (severa in 1 caso). In 2 pazienti sono state rilevate aree di ipocinesia del VS. La PAPs stimata era superiore alla norma in 18 pazienti: in 7 il cateterismo cardiaco dx ha confermato la presenza di ipertensione polmonare (2 erano affetti da severa interstiziopatia polmonare, mentre in 5 è stata posta diagnosi di ipertensione arteriosa polmonare). Sono stati rilevati 3 casi di cardiopatia ischemica a coronarie indenni, a probabile genesi microvascolare e 1 caso con pregressi IMA.

Sono state rilevate inoltre comorbidità di pertinenza cardiovascolare: dislipidemie (34,4%), ipertensione arteriosa 24,4%, ateromasia dei tronchi sovra-aortici (27,7%), esiti vasculopatici cerebrali (12,2%).

Conclusioni. Il coinvolgimento cardiaco è risultato molto frequente nella casistica studiata, in accordo con i dati della letteratura che sottolineano l'importanza di effettuare periodicamente indagini approfondite per cogliere i primi segni e sintomi di una cardiopatia ed intervenire precocemente con le terapie disponibili per evitare l'instaurarsi di scompenso cardiaco, ipertensione polmonare, lesioni aterosclerotiche severe (che si sovrapporrebbero alla microangiopatia) e aritmie pericolose per la vita.

Keywords: Sclerosi sistemica, Cardiopatia, Cardiopatia sclerodermica.

P238-P255 SESSIONE POSTER 12

VASCULITI

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

BORSITE SUBACROMION-DELTOIDEA E TROCANTERICA IN PAZIENTI AFFETTI DA POLIMIALGIA REUMATICA REFRAATTARIA ALLA TERAPIA STEROIDEA. VALUTAZIONE ULTRASONOGRAFICA. P238

A. Batticciotto, A. Petrulli, P. Balzarini, L. Galvani, F. Campanaro, L. Steidl, A. Cappelli
S.S. Reumatologia, ASST-Sette Laghi. Ospedale di Circolo Fondazione Macchi, Varese

Scopo del lavoro. La polimialgia reumatica (PMR), patologia infiammatoria cronica sistemica ad eziopatogenesi sconosciuta, è caratterizzata clinicamente da rigidità e limitazione del cingolo scapolare e pelvico e da un incremento sierico dei reattanti di fase acuta. In accordo con le linee guida ACR/EULAR, il trattamento di scelta è quello corticosteroideo per un periodo minimo di circa 12 mesi. L'aggiunta di un agente risparmiatore di steroide (come ad esempio il Methotrexate o farmaci biotecnologici) dovrebbe essere presa in considerazione nei pazienti con importanti comorbidità o nei pazienti con necessità di prolungare a lungo la terapia steroidea per la comparsa di frequenti episodi di riacutizzazione clinica. Numerosi studi hanno evidenziato come la metodica ultrasonografica (US) sia uno strumento capace di identificare, in pazienti affetti da PMR, alterazioni strutturali patognomiche quali la borsite subacromion-deltoidale (SAD), la borsite trocanterica, la tenosinovite del capo lungo del bicipite, la sinovite dall'articolazione gleno-omeroale e coxo-femorale. Questi studi hanno permesso di inserire tali alterazioni ultrasonografiche tra i criteri classificativi ACR/EULAR 2012 incrementandone sensibilità e specificità diagnostica.

Scopo del nostro lavoro è stato quello di valutare, attraverso l'indagine US, la prevalenza di borsiti SAD e trocanteriche in una coorte di pazienti consecutivi affetti da PMR in terapia steroidea da più di 24 mesi.

Materiali e Metodi. Una coorte consecutiva di pazienti affetti da PMR ed in terapia steroidea da più di 24 mesi in follow up presso l'Unità Operativa Semplice di Reumatologia dell'ASST-Sette Laghi è stata valutata clinicamente ed ultra-

sonograficamente (EsaoteMyLab8, sonda lineare 6-18MHz) nel rispetto della pratica clinica routinaria.

Risultati. La coorte studiata comprende 18 pazienti (7M, 11F) con età media di 74,2 anni (range 61-88 aa) ed in trattamento con una dose media di steroide pari a 3,6 mg di equivalente prednisonico (range 2-6 mg) per un tempo medio di 53,3±26,7 mesi. Le valutazioni sieriche hanno evidenziato un valore medio di PCR pari a 6,6 mg/L (range 0,3-52 VN<5 mg/L) e di VES pari a 13,9 mm (range 2-51VN<10 mm). Al momento della valutazione il 22,2% (4/18) dei pazienti presentava algie e limitazione funzionale al cingolo scapolare ed il 16,6% (3/18) a livello del cingolo pelvico con una VAS dolore media di 3,4 mm (range 2-10). Alla valutazione US il 55,6% (10/18) dei pazienti esaminati presentava distensione bursale in almeno una delle sedi indagate. I pazienti con borsite rilevata all'ultrasonografia presentano valori statisticamente superiori di PCR (10,9 vs 3,2 mg/L, p=0,018) ed un maggior impegno clinico dei cingoli (40% vs 25%, p=0,03).

Conclusioni. La valutazione US di una coorte di pazienti affetti da PMR in terapia steroidea da più di 24 mesi ha individuato un'elevata prevalenza di alterazioni bursitiche SAD e trocanteriche. Ulteriori studi sono necessari per evidenziare il potenziale ruolo predittivo dell'ecografia nell'individuare i pazienti che necessitano di terapia steroidea per lungo tempo in modo da poter avviare precocemente una terapia steroido-risparmiatrice.

Keywords: Polimialgia reumatica, Ecografia, Borsite.

UNO STUDIO ECOGRAFICO DELLE GHIANDOLE SALIVARI IN UNA COORTE DI PAZIENTI AFFETTI DA VASCULITE DA CRIOGLOBULINE: RISULTATI PRELIMINARI

P239

A. Adinolfi, N. Ughi, D. Filippini, M. Chevallard, L. Alvaro, L. Belloli, C. Casu, M. Di Cicco, M. Muscarà, E. Schito, E. Verduci, O. Epis

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

Scopo del lavoro. La xerostomia e la xeroftalmia sono sintomi frequenti nella popolazione e caratterizzano molte patologie reumatologiche e non (1). D'altra parte, l'ecografia ha dimostrato di individuare efficacemente le alterazioni strutturali a carico delle ghiandole salivari (2).

L'obiettivo di questo studio è di valutare, attraverso l'ecografia, le alterazioni strutturali delle ghiandole salivari nei pazienti affetti da vasculite da crioglobuline.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato tutti i pazienti (pz) affetti da vasculite da crioglobuline, consecutivamente giunti all'ambulatorio dedicato tra gennaio e febbraio 2020. Sono stati esclusi i soggetti con altre patologie reumatologiche o non reumatologiche associate a xerostomia/oftalmia e che assumessero farmaci causa della sintomatologia.

Sono stati raccolti: i dati anamnestici generali e relativi al decorso della vasculite, i trattamenti farmacologici (in atto e progressi). Abbiamo registrato i valori di: velocità di eritrosedimentazione [VES], proteina C reattiva [PCR], Fattore Reumatoide [FR], crioglobuline e del C4. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a: Test di Schirmer e Scialometria. Il test di Schirmer è stato considerato patologico se <5 mm/5 min in almeno un occhio, la scialometria per una secrezione salivare <1,5 ml/15 min.

Tutti i pz sono stati sottoposti ad ecografia (Esaote MyLab Twice) di entrambe le ghiandole parotidi e sottomandibolari. Per ciascuna ghiandola, le alterazioni sono state valutate con uno score semiquantitativo 0-3, in accordo con le definizioni OMERACT (2). Inoltre, per ciascun pz, è stato fornito uno score dicotomico normale/patologico (definito patologico se, almeno in una ghiandola, lo score semiquantitativo era uguale

o superiore a 2 (2)). Tutti gli esami sono stati condotti da un ecografista esperto e in cieco ai risultati degli altri test.

Risultati. Sono state arruolate 10 donne, con un'età media di 67,7 anni (SD±11,22). L'intervallo dalla diagnosi era 14,8 anni (SD±9,05). 9 pz presentavano pregressa epatite C ed avevano assunto terapia eradicante. La viremia era negativa in 8 pz su 9.

5/10 pz presentavano xerostomia e 2 pz xeroftalmia. Gli esami mostravano: VES elevata in 3 pz, PCR negativa in tutti, FR presente in 9 pz e le crioglobuline in 8, il C4 ridotto in 7 pz. Il Test di Schirmer era positivo in 5 pz e la scialometria in 2. L'ecografia ha evidenziato alterazioni di grado 1 in almeno una ghiandola in 5 pz e di grado 3 in una singola ghiandola di un solo pz, classificato come patologico.

Conclusioni. L'ecografia ha evidenziato prevalentemente alterazioni di grado lieve del parenchima delle ghiandole salivari nei pazienti con vasculite da crioglobuline, nonostante il frequente riscontro clinico di xerostomia e/o xeroftalmia. Questi risultati, tuttavia, vanno considerati come preliminari e necessitano di conferma mediante aumento della numerosità del campione e eventuale confronto con un gruppo di controllo.

Bibliografia

1. Baer AN. *Rheum Dis Clin North Am.* 2018.
2. La Paglia G. *Clin Rheumatology.* 2019.

Keywords: Ecografia, Ghiandole salivari, Vasculite da crioglobuline.

**CENTRAL NERVOUS SYSTEM VASCULITIS IN WHIPPLE DISEASE:
A CASE REPORT****P240**A. Giollo¹, C. Zivelonghi², D. Cardellini², G.M. Schiavi², G. Vattemi², O. Viapiana¹, M. Rossini¹¹U.O.C. Reumatologia A.O.U.I. Verona; ²U.O.C. Neurologia B A.O.U.I. Verona

Scopo del lavoro. Whipple disease (WD) is a rare systemic infection with possible involvement of the central nervous system (CNS). The neurological manifestations of the disease are various and can mimic any neurologic condition. Herein, we describe the severe neurological complications occurred in a patient with WD misdiagnosed as a chronic inflammatory immune-mediated disorder.

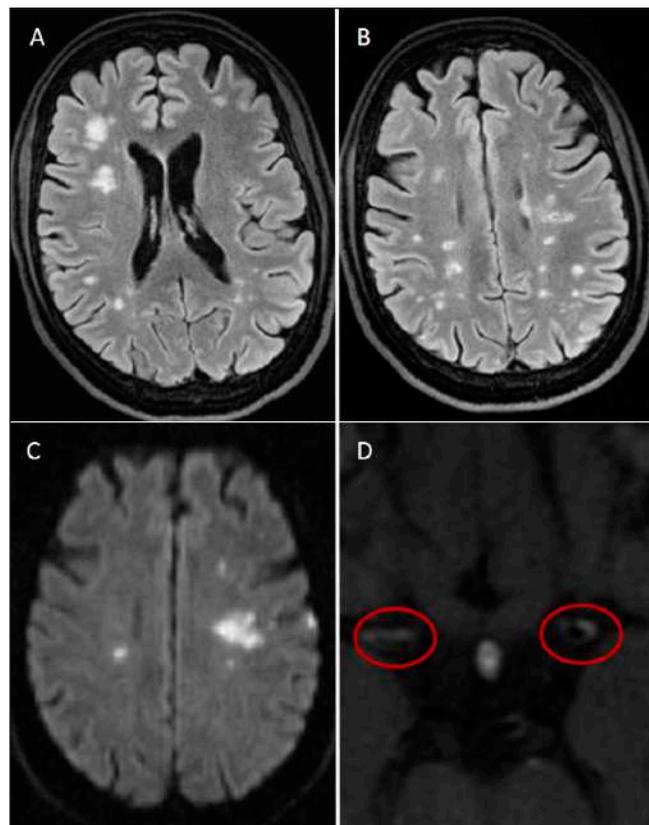
CASE REPORT

Risultati. A 46-year-old woman developed acute right-sided hemiparesis and dysarthria. She had a 10- year history of ill-defined rheumatic condition (defined as seronegative rheumatoid arthritis, spondyloarthritis, and adult onset Still's disease) presenting with polyarthritis, episodic fever >38°C and rash of unclear etiology poorly responsive to different immunotherapies including methotrexate, anti-IL6 and anti-IL1 inhibitors. Brain MRI demonstrated multiple anterior circulation infarctions and stenosis of the bilateral M1 segments of the middle cerebral artery on MR angiography. Black blood sequences revealed contrast enhancement of the vessel walls consistent with vasculitis (Figure 1). Cerebrospinal fluid (CSF) analysis was unrevealing, including PCR for viruses and bacteria. A

working diagnosis of primary CNS vasculitis and progressive neurologic deterioration with abnormal behavior and altered mental status prompted the initiation of intravenous (IV) methylprednisolone followed by cyclophosphamide without significant improvement. Re-evaluation of the long-standing history of joint symptoms unresponsive to immunotherapy, along with recurrent fevers and chronic diarrhea raised the suspicion of unrecognized Whipple's disease. PCR for *Tropheryma Whipplei* was positive in stool, urine, blood and CSF, and duodenal mucosal biopsies confirmed the diagnosis. A combination of ceftriaxone, doxycycline, and hydroxychloroquine was initiated. Three days later the patient developed periocular burning pain and cutaneous vesicles consistent with shingles. Varicella-zoster virus DNA was detected in CSF and IV acyclovir was started. At 3 months follow-up neurologic examination was unremarkable except for a slightly fatuous behavior.

Conclusioni. Recognition of rare manifestations of WD is important to avoid diagnostic delay and inappropriate, potentially harmful treatments.

Keywords: Whipple, Vasculite SNC, Biologici.



CRANIAL-LIMITED AND LARGE-VESSEL GIANT CELL ARTERITIS: PRESENTING FEATURES AND OUTCOME

P241

A. Tomelleri, C. Campochiaro, S. Sartorelli, N. Farina, E. Baldissera, L. Dagna
Ospedale San Raffaele, Milano

Background. Giant cell arteritis (GCA) comprises two main phenotypes: cranial (C) and large-vessel (LV) disease. A full baseline steroid-free vascular imaging evaluation is required to properly diagnose LV involvement.

Objectives. To compare presenting and prognostic features of LV-GCA and C-GCA patients after an adequate vascular imaging evaluation at baseline.

Methods. Data from GCA patients followed-up at our Institution were retrospectively collected. Only patients who underwent large-vessel imaging (PET, CTA, or MRA) at disease onset or within 1 week after steroid introduction were included. Patients with evidence of LV involvement were classified as LV-GCA. Differences between LV-GCA and C-GCA patients regarding presenting features, treatment, and prognosis were evaluated. Non-parametric tests were used.

Results. We identified 161 patients who underwent at least one LV-imaging study at baseline. Of these, 100 (62.1%) had signs of LV inflammation. At baseline, LV-GCA patients were younger (age, 73.2 ± 8.9 vs 76 ± 8.8 years, $p=0.018$) and were diagnosed after a longer delay (3.5 ± 4.6 vs 2.3 ± 4.9 months, $p=0.001$). C-GCA patients had higher incidence of headache and ocular manifestations, whereas LV-GCA patients of systemic symptoms and dry cough, and had lower hemoglobin levels (Table I).

Mean follow-up time was similar between LV- and C-GCA patients (31.8 ± 31.8 vs 27.8 ± 29.1 months, $p=0.68$). Corrected cumulative prednisone dose (grams/months) was equivalent (LV, 0.67 ± 0.57 ; C, 0.87 ± 1.37 ; $p=0.87$). A DMARD was added in 73% of LV- and in 55.7% of C-GCA patients ($p=0.027$), but, notably, it was introduced at baseline in 52% of LV- vs 23.5% of C-GCA patients ($p=0.006$).

Median interval between diagnosis and first relapse was not significantly different between the two subgroups (relapse-free survival, HR=1.27, 95%CI 0.82–1.96, $p=0.29$, Fig. 1a). Incidence of ascending aorta aneurysms at 60 months was higher in LV-GCA patients, without statistically significance (33% vs 13%, $p=0.6$). New-onset arterial hypertension rate was higher among LV-GCA patients (13% vs 1.6%, $p=0.018$). Similar was the incidence of osteoporotic fractures (14% vs 8.2%, $p=0.32$), diabetes mellitus (3% vs 1.6%, $p=0.67$), severe infections (11% vs 9.8%, $p=1$), and malignancies (2% vs 3.3%, $p=1$).

A comparison between LV-GCA patients treated with DMARD agent from baseline ($n=38$) and those who were initially treated only with glucocorticoids ($n=62$) was performed. Mean corrected cumulative prednisone dose was equivalent ($p=0.33$). Notably, patients who were initially treated only with glucocorticoids relapsed sooner (relapse-free survival, HR=0.56, 95%CI 0.41–0.78, $p<0.001$, Fig. 1b).

Conclusions. LV-GCA patients are younger and suffer of a longer diagnostic delay. Although a greater systemic inflammation seems to be a feature of LV-GCA patients, the vascular prognosis is similar to C-GCA patients. This result, apparently in contrast with previous studies, might have been influenced by the earlier use of DMARD in this subgroup.

Keywords: Giant cell arteritis, Cranial vs Extra-cranial, Relapse.

Table I - Baseline clinical manifestations and laboratory findings.

	LV-GCA, n=100	C-GCA, n=61	P-value
Clinical features, n (%)			
Headache	65 (65)	52 (85)	0.006
Jaw claudication	22 (22)	20 (32.8)	0.14
Tongue claudication	1 (1)	1 (1.6)	1
Scalp tenderness	31 (31)	26 (42.6)	0.17
Amaurosis	7 (7)	15 (24.6)	0.004
Diplopia	8 (8)	13 (21.3)	0.028
Ischemic optic neuropathy	7 (7)	17 (27.9)	<0.001
Ischemic stroke	3 (3)	0 (0)	0.29
Polymyalgia rheumatica	42 (42)	31 (50.8)	0.33
Fever	44 (44)	12 (19.7)	0.002
Fatigue	72 (72)	21 (34.4)	<0.001
Weight loss	37 (37)	7 (11.5)	<0.001
Night sweats	12 (12)	1 (1.6)	0.015
Dry cough	11 (11)	1 (1.6)	0.031
Laboratory, mean \pm SD			
C-reactive protein, mg/L	80.8 ± 60.8	65.7 ± 58.2	0.06
ESR, mm/h	76.8 ± 30	71.5 ± 27	0.36
Hemoglobin, g/dL	11.4 ± 1.5	12 ± 1.6	0.007
Platelet count, cells $\times 10^3/\text{mm}^3$	389.4 ± 116.6	366.8 ± 125.2	0.76

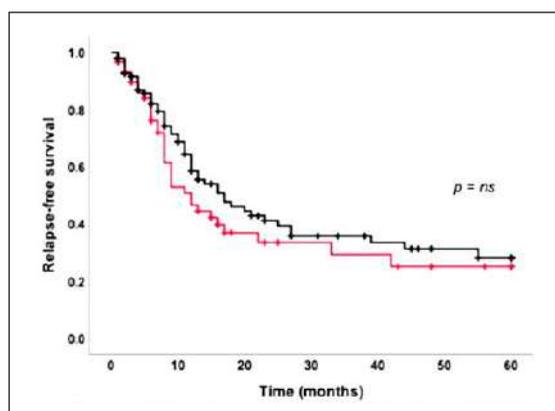


Figure 1a - Relapse-free survival in LV-GCA (black line) and C-GCA (red line) patients.

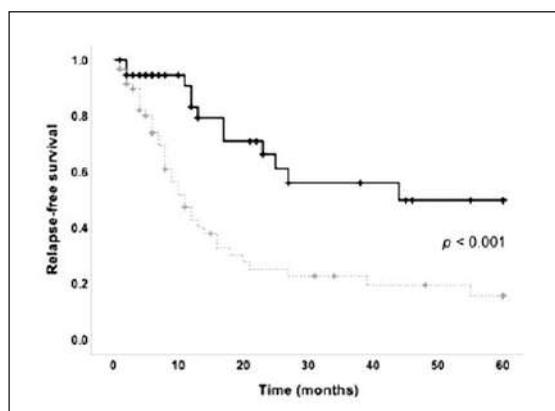


Figure 1b - Relapse-free survival in LV-GCA who received (black line) or not (grey line) a DMARD baseline patients.

RITUXIMAB-BIOSIMILAR FOR ANTI-NEUTROPHIL CYTOPLASMIC ANTIBODY (ANCA)-ASSOCIATED VASCULITIS: EXPERIENCE OF A SINGLE ITALIAN CENTER

P242

S. Sartorelli¹, A. Cariddi¹, L. Moroni^{1,2}, E.P. Bozzolo¹, L. Dagna^{1,2}

¹Ospedale San Raffaele, Milano; ²Università Vita-Salute San Raffaele, Milano

Aim. Rituximab (RTX), an anti-CD20 monoclonal antibody, represents a valuable treatment for ANCA-associated vasculitis (AAV). RTX biosimilar CT-P10 (RTX-B) has been approved in Europe in all indications held by RTX originator (RTX-O). As stated by recent international consensus-based recommendations (1), there is evidence regarding safety and efficacy of biosimilars in the context of rheumatic diseases, but it is encouraged to gather additional data (2). The aim of this study is to report the experience of a single Italian center with RTX-B in AAV in terms of safety and efficacy.

Methods. We retrospectively reviewed the charts of all AAV patients followed up in our Small Vessel Vasculitis Clinic and we selected those who received RTX-B between October 2017 and May 2020, both naïve to RTX (RTX-Bn) or already treated with RTX-O and switched to RTX-B (RTX-Bs). Baseline features, disease outcome, concomitant therapy and adverse events at 6 (T6), 12 (T12) and 24 (T24) months after RTX-B introduction, when available, were collected. Non-parametric statistical tests were used.

Results. Fifty-six AAV patients (44[78.6%] granulomatosis with polyangiitis, 12 [21.4%] microscopic polyangiitis) received RTX-B with a median follow up of 20(IQR 10-24) months. The baseline demographic and clinical features are shown in Table I. Thirty-three (58.9%) patients received RTX-Bs, whereas 23 (41.1%) RTX-Bn. In 29 (51.8%) patients RTX was decided because of remission induction, while in 27 (48.2%) as maintenance regimen. Median cumulative RTX-B dose was 2.5 (2-3.875) grams with 3 median (IQR 2-4) courses. AAV activity, adverse events and concomitant therapy at T6, T12 and T24 are shown in Table II. One GPA patient died of severe infection 3 months after a single infusion of RTX-B 500 mg as maintenance therapy.

Considering the 52(92.6%) patients who reached a 6 months-follow up, we marked a significant decrease of number of patients on steroid therapy (39[75%] vs 27[51.9%]; p=0.003), of median prednisone daily dose (5[IQR 5-25] vs 2.5[IQR 1.25-5 mg; p=0.001] and of number of patient on concomitant bDMARDs (10[19.2%] vs 5[9.6%]; p=0.003).

Analysing the 40 (71.4%) patients who reached a 12 months-follow up, we confirmed the tendency with a decrease of number of patients on steroid therapy (29[72.5%] vs 13[32.5%]; p=0.007), of median prednisone daily dose (5[IQR 5-12.5] vs 3.75[IQR 2.75-7.5]; p=0.008) and of number of patient on concomitant bDMARDs (9[22.5%] vs 3[7.5%]; p=0.009).

No statistically significant difference was found for the same variables comparing T0 versus T24.

Conclusion. Our experience with b-RTX is limited, however, represents the largest and most detailed report about the use of RTX-B in AAV patients and confirmed that it may be a well-tolerated and effective therapy in AAV setting, in agreement with previous evidence on RTX-O. Prospective and larger studies are needed to confirm this preliminary evidence.

References

- Kay J, et al. Ann Rheum Dis. 2018; 77: 165-74.
- Iacovou A, et al. Rheumatology (Oxford). 2019; 58 (Suppl. 2): ii125-6.

Keywords: AAV, Rituximab, Anca.

Table I - Baseline demographic and features of AAV patients.

	56 AAV patients
Gender (M:F)	26:30
GPA, n (%)	44 (78.6)
MPA, n (%)	12 (21.4)
Age, median (IQR) years	54.5 (44-68.75)
Disease duration, median (IQR) months	73.5 (33.75-176.75)
Organ involvement at diagnosis, n (%)	
Renal	24 (42.9)
Pulmonary	34 (60.7)
Alveolar hemorrhage	10 (17.9)
ENT	38 (67.9)
Peripheral nervous system	5 (8.9)
Central nervous system	4 (7.1)
Cutaneous	5 (8.9)
Ocular	13 (23.2)
Cardiac	1 (1.8)
ANCA positivity, n (%)	49 (87.5)
Anti-MPO, n (%)	16 (28.6)
Anti-PR3, n (%)	23 (41.1)
Treatment before RTX, n (%)	
Glucocorticoids	56 (100)
Glucocorticoids pulses	24 (42.9)
Cyclophosphamide	31 (55.4)
Cumulative dose cyclophosphamide, median (IQR) grams	12 (4.5-31)
Methotrexate	25 (44.6)
Azathioprine	22 (39.3)
Mycophenolate mofetil	6 (10.7)
Plasmapheresis	3 (5.4)
Disease duration before RTX introduction, median (IQR) months	28.5 (6-115)
Reason for RTX introduction, n (%)	
New diagnosis	10 (17.9)
Refractoriness	23 (41.1)
Relapse	23 (41.1)
RTX-O total dose, median (IQR) grams	4 (3-6.75)
RTX-O courses, median (IQR)	3 (2-5)
Interval between RTX-O and RTX-B, median (IQR) months	34 (18-59)
Switch, n (%)	33 (58.9)
Naïve, n (%)	23 (41.1)
Induction regimen, n (%)	29 (51.8)
Maintenance regimen, n (%)	27 (48.2)
Follow up on RTX-B, median (IQR) months	20 (10-24)
Cumulative dose RTX-B, median (IQR) grams	2.5 (2-3.875)
RTX-B courses, median (IQR)	3 (2-4)

Table II - AAV activity, adverse and concomitant therapy 6 (T6), 12 (12) and 24 (24) months after the first RT-B dose.

	T0	T6	T12	T24
n (%)	56 (100)	52 (92.6)	40 (71.4)	18 (32.1)
Dose RTX-B, median (IQR) grams	1.75 (0.5-2)	0.5 (0.5-1)	0.5 (0.5-1)	0.5 (0.5-1)
Concomitant PDN therapy, n (%)	42 (75)	27 (48.2)	13 (32.5)	4 (22.2)
Dose PDN, median (IQR) milligrams	5 (5-15.625)	2.5 (2.5-5)	3.75 (2.75-7.5)	2.75 (1.56-4.5)
Concomitant bDMARDs, n (%)	10 (17.9)	5 (9.6)	3 (7.5)	1 (5.6)
TMT/SMX, n (%)	28 (50)	32 (61.5)	21 (52.5)	15 (83.3)
Refractoriness	NA	4 (7.7)	2 (5)	1 (5.6)
Relapse	NA	0 (0)	3 (7.5)	2 (11.1)
remission	NA	48 (92.3)	35 (87.5)	15 (83.3)
Suspension	NA	10 (19.2)	9 (22.5)	4 (22.2)
Infusion reaction, n (%)	1 (1.8)	1 (1.9)	0 (0)	0 (0)
infectious adverse events, n (%)	NA	10 (19.2)	6 (15)	3 (16.7)
Severe infectious adverse events, n (%)	NA	2 (3.8)	1 (2.5)	0

CARATTERIZZAZIONE DELL'INTERSTIZIOPATIA POLMONARE NEI PAZIENTI CON VASCULITE ANCA ASSOCIATA: RISULTATI DAL GRUPPO DI STUDIO SIR "VASCULITI E POLIMIALGIA REUMATICA"

P243

A. Manfredi¹, G. Cassone², R. Izzo³, M. Felicetti⁴, A. Cariddi⁵, A. Berti⁶, A. Giollo⁷, C. Nannini⁸, S. Bettio⁹, S. Monti¹⁰, E. Conticini¹¹, M. Govoni¹², L. Quartuccio¹³, L. Argolini¹⁴, G. Emmi¹⁵, E. Gremese³, F. Schiavon⁴, L. Dagna⁵, M. Rossini⁷, F. Cantini⁸, C. Montecucco¹⁰, B. Frediani¹¹, S. De Vita¹³, R. Caporali¹⁴, F. Muratore², M. Sebastiani¹, C. Salvarani¹⁻²

¹Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico di Modena; ²Ospedale Santa Maria Nuova IRCSS, Reggio Emilia; ³Università Cattolica di Roma; ⁴Università degli Studi di Padova; ⁵IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁶Ospedale Santa Chiara, Trento; ⁷Università degli Studi di Verona; ⁸Azienda USL4-Presidio Ospedaliero di Prato; ⁹Ospedale di Treviso; ¹⁰Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo di Pavia; ¹¹Azienda Ospedaliero-Universitaria Senese, Siena; ¹²Università di Ferrara; ¹³Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine; ¹⁴A.O. Istituto Ortopedico Gaetano Pini, Milano; ¹⁵Università degli Studi di Firenze

Introduzione. Il coinvolgimento polmonare nelle vasculiti ANCA associate (AAV) può essere estremamente variabile e, negli ultimi anni, un crescente interesse è stato rivolto all'interstiziopatia polmonare (IP), la cui presenza può influenzare significativamente qualità della vita e sopravvivenza dei pazienti. Ad oggi tuttavia, mancano robusti dati epidemiologici e prognostici sulla IP in corso di AAV, e non sono note possibili associazioni cliniche fra IP e le altre caratteristiche delle AAV. I dati presenti in letteratura sono infatti derivanti da case report o studi retrospettivi con piccole casistiche di pazienti, gravati quindi da numerosi bias.

Scopo dello Studio. Definire le caratteristiche demografiche, cliniche, sierologiche e radiologiche di una popolazione di pazienti italiani affetti da AAV e IP.

Pazienti e metodi. Lo studio includeva tutti i pazienti consecutivi con diagnosi di IP (diagnosticata mediante TC del torace ad alta risoluzione) e di AAV in accordo con gli attuali criteri classificativi o a giudizio del clinico esperto, afferenti presso 15 Centri italiani, in uno studio cross-sectional fra dicembre 2019 e maggio 2020.

Risultati. Venivano arruolati 101 pazienti: 33 granulomatosi con poliangite (GPA), 19 granulomatosi eosinofila con poliangite (EGPA), 49 micropoliangite (MPA); rapporto maschi/femmine 53/48; età media $64,4 \pm 14,6$ anni; abitudine tabagica attuale o pregressa 38,6%; positività per p-ANCA 64,3%, c-ANCA 22,4%, anti-MPO 54,2%, anti-PR3 18,8%.

Alla TC del torace il 42,6% dei pazienti presentava un pattern

di usual interstitial pneumonia (UIP), il 47,5% di nonspecific interstitial pneumonia (NSIP), il 3% di organizing pneumonia (OP), mentre il 6,9% non era classificabile. Al momento dell'arruolamento, i dati funzionali polmonari erano nella norma (FVC $86,4\% \pm 19,7$ del predetto; DLCO-SB $59,9\% \pm 20,5$). I p-ANCA erano positivi nel 79,1% dei pazienti con pattern UIP e nel 54,3% dei pazienti con pattern NSIP ($p=0,02$). Non veniva evidenziata nessuna correlazione tra pattern radiologico e anticorpi anti-MPO o anti-PR3.

La diagnosi di IP precedeva quella di AAV nel 22% dei casi, concomitava (± 6 mesi) nel 49% e la seguiva nel 29% dei casi. Fra i pazienti in cui la diagnosi di IP era precedente o concomitante a quella di AAV, il 45,1% aveva un pattern UIP ($p=0,014$), mentre il 67,6% presentava positività dei p-ANCA ($p=0,027$). Nei pazienti con positività per c-ANCA la diagnosi di IP seguiva la diagnosi di AAV nel 50% dei casi ($p=0,03$).

Conclusioni. Nella maggior parte dei pazienti con AAV, la IP precede la diagnosi di vasculite o risulta concomitante ad essa. Come già noto in letteratura la IP si presenta più spesso nei pazienti con positività per p-ANCA, ma si ritrova anche nei pazienti con c-ANCA, soprattutto quando la IP compare successivamente alla vasculite. Da segnalare infine come quasi il 20% dei pazienti presenti una diagnosi di EGPA, finora raramente associata a IP.

Keywords: Interstiziopatia polmonare, Vasculiti ANCA associate.

EFFICACY AND SAFETY OF HIGH-DOSE INFlixIMAB IN PATIENTS WITH REFRACTORY TAKAYASU'S ARTERITIS: A RETROSPECTIVE COHORT STUDY

P244

A. Tomelleri, C. Campochiaro, S. Sartorelli, E. Baldissera, L. Dagna

IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano

Introduction. Biologic drugs are commonly used in refractory Takayasu arteritis (TA). Several observational studies have reported the efficacy of anti-TNF-alpha agents, mainly infliximab (IFX). One the peculiarities of IFX is that its dosage is adjustable according to individual response to the treatment. The aim of this work is to describe our experience with IFX therapy in TA patients, focusing on those who required dose intensification.

Methods. TA patients followed-up at our Institution and treated with IFX were retrospectively evaluated. In all patients, IFX was initially administered at the dose of 5 mg/kg at 0, 2 and 6 weeks, and then every 6 weeks (e6w). For each patient, data about baseline features and long-term follow-up were analyzed. A comparison between patients who maintained a stable IFX dose and patients who required a dose increase were made.

Results. 41 patients (median age at IFX start, 36 [interquartile range, 28-45] years; median disease duration, 22 [13-60] months) were included. IFX was the first biologic in 34 patients, and in 39 patients it was initially associated with systemic glucocorticoids (median prednisone dose, 10 [8-15] mg daily). A conventional DMARD was concomitantly taken by 39 patients. In 11 patients (27%), IFX dose was never increased, and 8 of them were in remission at the latest available follow-up visit (median duration, 44 [28-41] months). In 30 patients (73%), IFX dose was progressively increased, and in 21 of them (70%) a dosage ≥ 10 mg/kg e6w was reached.

The main reason for dosage increase was persistence or recurrence of clinical symptoms. Among these patients, IFX was suspended in 8 cases (28%), all receiving 10 mg/kg e6w, after a median of 38 (3-71) months, due to inadequate disease control. Median IFX therapy duration in the other 22 patients was 72 (47-69) months. Only 3 patients had severe infections (1 pyelonephritis, 1 endocarditis, 1 peritonitis, while receiving respectively IFX 7, 7.5, 10 mg/kg e6w), but therapy was only temporarily suspended. No patients developed malignancies or congestive heart failure.

Patients still on IFX 5 mg/kg e6w at the latest follow-up visit were diagnosed with TA and were started on IFX at an older age compared to patients who required a dose increase (respectively, 41 (37-51) versus 30 (23-40) years, $p=0.026$; and 44 (39-66) versus 34 (25-44) years, $p=0.026$). No significant differences of vascular lesions distribution were found between the two groups. No predictors of response to high-dose IFX were detected.

Conclusions. High-dose IFX therapy seems to be safe and effective in TA patients who have failed standard doses. Therefore, before IFX is labelled as ineffective and therefore suspended, an attempt of dose increase should be made. A younger age at TA diagnosis may predict a need for IFX dose intensification.

Keywords: *Takayasu, Infliximab, Anti-TNF.*

IL POLIMORFISMO RS1800629 DEL GENE TNF ALPHA POTREBBE PREDIRE LA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON ANTI-TNF NELLA SINDROME DI BEHÇET

P245

M.C. Padula¹, P. Leccese¹, N. Lascaro¹, A.A. Padula¹, G. Martelli², S. D'Angelo¹

¹Istituto Reumatologico Lucano, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ²Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Potenza

Scopo del lavoro. L'introduzione nella pratica clinica dei farmaci diretti contro il fattore di necrosi tumorale alfa (anti-TNF α) ha migliorato significativamente la gestione terapeutica di diverse malattie reumatiche, inclusa la sindrome di Behçet (BS). Tuttavia, diversi fattori potrebbero influenzare la risposta al trattamento degli agenti biologici anti-TNF α , compreso il genotipo del paziente. In tale contesto, la variante rs1800629 (-308G>A) del TNF α è un polimorfismo a singolo nucleotide (SNP) localizzato a livello del promotore e associato a scarsa risposta agli agenti terapeutici anti-TNF α (1-3). Scopo di questo studio è indagare l'associazione tra genotipi dell'rs1800629 e risposta terapeutica in una coorte di pazienti italiani affetti da BS trattati con farmaci anti-TNF α , nonché la correlazione tra SNP e manifestazioni cliniche.

Materiali e Metodi. Nel presente studio retrospettivo di coorte monocentrico, i pazienti affetti da BS sono stati identificati a partire da un ampio database secondo i seguenti criteri di inclusione: soddisfacevano i criteri ISG, avevano ricevuto terapia anti-TNF α , follow-up di almeno 12 mesi dopo l'inizio del farmaco. I genotipi dell'rs1800629 sono stati studiati mediante amplificazione, sequenziamento diretto e analisi bioinformatiche e valutati come predittori di risposta dividendo i pazienti in responders (PR) e non responders (PNR) al trattamento.

Risultati. Sono stati arruolati 74 pazienti (44 maschi: 30 femmine; età media: 43.1 \pm 11.3 anni). Il genotipo GG dell'rs1800629 è stato individuato in 59/74 pazienti (79.7%), mentre il genotipo GA è stato identificato in 15/74 pazienti

(21.3%) ($p<0.05$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative nelle frequenze genotipiche dopo stratificazione per genere e per manifestazioni cliniche ($p>0.05$). Sono stati individuati 16/74 PNR (21.6%), di cui 9/16 (56.3%) con genotipo GG e 7/16 (43.7%) con genotipo GA, mentre dei 58/74 PR (78.4), 50/58 (86.2%) hanno mostrato genotipo GG e 8/58 (13.8%) genotipo GA ($p=0,008$; OR:4.86 (1.41-16.76) (Tabella I).

La percentuale di PNR di sesso femminile (68.8%) è risultata significativamente più alta rispetto ai PNR maschi (31.2%) ($p<0.05$).

Conclusioni. I risultati mostrano una frequenza più elevata del genotipo GA dell'rs1800629 nel gruppo dei PNR rispetto ai PR, dato che sottolinea il possibile ruolo dell'allele minore nell'influencare la risposta alla terapia. È emersa una differenza di genere nella risposta al trattamento, ossia una frequenza più elevata di femmine nel gruppo PNR.

Bibliografia

1. Klak A, et al. Personalized medicine in rheumatology. *Reumatologia*. 2016; 54: 177-186.
2. Lee EB, et al. TNF and TNF receptor polymorphisms in Korean Behçet's disease patients. *Hum Immunol*. 2013; 64: 614-620.
3. Liang Y, et al. Meta-analysis of association between cytokine gene polymorphisms and Behçet's disease risk. *Int J Rheum Dis*. 2013; 16: 616-624.

Keywords: TNF α , Behçet, Genotipizzazione.

Tabella I - Genotipi del polimorfismo rs1800629 per i due gruppi di pazienti affetti da BS analizzati, responders e non-responders al trattamento anti-TNF α .

Genotipo	Responders (n=58)	Non-responders (n=16)	p	OR (95% CI)
GG (n=59)	50 (86.2%)	9 (56.3%)	0.008*	4.86 (1.41-16.76)
GA (n=15)	8 (13.8%)	7 (43.7%)		

L'ANALISI DELL'INFILTRATO INFIAMMATORIO INTERSTIZIALE NELLE BIOPSIE RENALI DI PAZIENTI CON VASCULITE ANCA: CORRELAZIONI CON DANNO GLOMERULARE E CON LA PROGNOSI CLINICA

P246

L. Gigante¹, D. Bruno¹, P. Cerasuolo¹, G. Vischini², A. Musto¹, A.L. Fedele³, S. Costanzi², F. Federico⁴, S.L. Bosello^{1,3}, E. Gremese^{1,3}

¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Unità Operativa di Nefrologia, IRCSS Fondazione Policlinico Gemelli, Roma; ³Unità Operativa di Reumatologia, IRCSS Fondazione Policlinico Gemelli, Roma; ⁴Unità Operativa di Anatomia Patologica, IRCSS Fondazione Policlinico Gemelli, Roma

Scopo dello Studio. Analizzare il grado di infiltrato infiammatorio interstiziale presente nelle biopsie renali di pazienti AAV, in correlazione con la classificazione di Berden, l'ANCA Renal Risk Score (ARRS) ed il Mayo Clinic-Renal Chronicity Score (RCS).

Metodi. Si sono analizzate le biopsie renali di 19 pazienti affetti da AAV (età media 63 ± 13.2 anni; durata di malattia 4.9 ± 5.2 mesi). La valutazione istopatologica è stata effettuata sulla base delle classificazioni di Berden, dei gruppi di rischio (bassa, media, alta) secondo ARSS e della Chronicity class in accordo con RCS; inoltre, è stata analizzata la presenza e la percentuale di infiltrato infiammatorio interstiziale. I dati clinici sono stati raccolti al basale e dopo 12 mesi di follow-up. L'analisi istopatologica combinata è stata correlata all'outcome renale. Lo stadio IV (eGFR < 30 ml/min/m²) della classificazione KDIGO CKD dopo 12 mesi è stato considerato come outcome renale.

Risultati. Otto (42.1%) pazienti affetti da AAV erano pANCA positivi, 11 (57.9%) cANCA. A 12 mesi dalla biopsia, 8 pazienti (42.1%) avevano un GFR < 30 ml/min. In accordo con l'ARRS, 10 (52.6%) pazienti presentavano rischio basso, 7 (36.8%) medio e 2 (10.5%) alto. In accordo con l'RCS, 2 (10.5%) pazienti mostravano un rischio minimo, 10 (52.6%) lieve e 7 (36.8%) moderato, mentre nessuno presentava un rischio severo. In accordo con la classificazione di Berden, 6 (31.6%) biopsie presentavano una classe focale, 2 (10.5%) crescentica e 11 (57.9%) mista. La percentuale media di infiltrato interstiziale era $37.4 \pm 25.2\%$. La percentuale

di infiltrato infiammatorio interstiziale mostrava una correlazione diretta con la severità della classificazione di Berden ($R=0.51$; $p=0.025$), la percentuale di glomeruli sclerotici ($R=0.6$; $p=0.007$) e il numero di semilune fibrocellulari (0.46 ; $p=0.05$) e una correlazione inversa con eGFR a 12 mesi ($R=-0.48$; $p=0.045$). L'analisi di regressione ha evidenziato che i pazienti in classe focale sviluppavano meno frequentemente un eGFR < 30 ml/min ($\chi^2=9.1$; $p=0.003$), rispetto alla forma crescentica e mista. Inoltre, i pazienti con classe più severa ARRS ($\chi^2=9.0$; $p=0.01$) e CS ($\chi^2=8.1$; $p=0.017$), presentavano più frequentemente CKD-IV stadio a 12 mesi. Mediante curva ROC, si è identificato un cut-off superiore a 22.5% di infiltrato infiammatorio in grado di predire un CKD-IV stadio a 12 mesi (sensibilità 88%, specificità 97.5%). La costruzione di una matrice di rischio, combinando gli score istopatologici e la percentuale di infiltrato infiammatorio, ha evidenziato che più del 75% dei pazienti con eGFR < 30 ml/min a 12 mesi presentava un infiltrato $> 22.5\%$ alla biopsia basale nonostante la presenza di una bassa classe di rischio secondo ARSS e la presenza di una classe 1 in accordo con RCS.

Conclusioni. I nostri risultati sottolineano l'importanza dell'infiltrato infiammatorio nella prognosi renale nelle AAV. Nonostante il limitato campione, i nostri dati suggeriscono che uno score istologico combinato comprendente indici di attività e cronicità sia a livello glomerulare che interstiziale possa predire l'outcome renale.

Keywords: Glomerulonefriti, ANCA, Biopsia renale.

L'IMPATTO ECONOMICO-SANITARIO DELLE MALATTIE RARE: ANALISI RETROSPETTIVA DEL TASSO DI OSPEDALIZZAZIONE E DEI COSTI COMPLESSIVI DELLE VASCULITI ANCA-ASSOCIATE IN FRIULI VENEZIA GIULIA NEL PERIODO 2013-2018

P247

E. Treppo¹, L. Quartuccio¹, F. Valent², S. De Vita¹

¹ASUFC - Clinica di Reumatologia, Udine; ²ASUFC - Igiene ed Epidemiologia Clinica, Udine

Scopo del lavoro. Analisi retrospettiva del tasso di ospedalizzazione e dei costi totali dovuti alla malattia dei pazienti affetti da vasculite ANCA-associata (AAV) nel periodo 2013-2018 in Friuli Venezia Giulia (FVG).

Materiali e Metodi. Lo studio ha riguardato un'analisi retrospettiva dei pazienti con esenzione per malattia rara appartenente al gruppo delle AAV (GPA, EGPA, MPA) nel periodo 2013-2018 in FVG. I dati retrospettivi utilizzati sono derivati dall'integrazione dei database amministrativi regionali.

Risultati. Nel periodo 2013-2018 sono stati identificati 103 pazienti con AAV (età media 55,1±16,2). Le diagnosi sono state di GPA, EGPA e MPA, rispettivamente in 40/103 (38,8%), 39/103 (37,9%) e 24/103 (23,3%) dei pazienti.

76/103 (73,8%) pazienti erano ANCA positivi. 74/103 (71,8%) pazienti hanno avuto almeno una ospedalizzazione nei 5 anni considerati; tra questi 55/74 (74,3%) ne hanno avuto almeno due. Le ospedalizzazioni totali sono state 285 (tasso di 57 ospedalizzazioni/anno), la principale causa di ricovero è stata la vasculite stessa (119/285 [41,8%]), seguita dagli eventi infettivi (26/285 [9,1%]). Nei 5 anni di osservazione, 10/103 (9,7%) pazienti sono giunti alla terapia renale sostitutiva e 7/103 (6,8%) sono deceduti (tasso di 1,4 decessi/anno). I costi complessivi per anno sono risultati essere statisticamente

superiori nei pazienti con positività ANCA (7058 €/persona-anno ANCA+ vs 2559 €/persona-anno ANCA-) e nei pazienti affetti da GPA o MPA rispetto EGPA (5199 €/persona-anno GPA versus 4771 €/persona-anno MPA vs 2329 €/persona-anno EGPA). La voce di spesa maggiore è stata rappresentata dal costo delle ospedalizzazioni.

Conclusioni. In FVG, grazie alla predisposizione di un sistema informatizzato regionale, è stato possibile valutare con accuratezza l'impatto economico-sanitario delle AAV. Le AAV sono malattie sistemiche rare, ad alta complessità clinica. Pur essendo patologie rare, avendo un elevato rischio di ospedalizzazione per cause relate in primis alla malattia stessa, sono responsabili di costi elevati in ambito sanitario. In FVG, l'entità della spesa nelle AAV risulta essere statisticamente maggiore nei pazienti con positività ANCA versus negatività ANCA e nei pazienti affetti da GPA/MPA versus EGPA. Questa osservazione trova riscontro nella tendenza di una maggior severità nelle AAV ANCA+ e nei fenotipi GPA/MPA. Questo è il primo studio che offre un'analisi dell'impatto economico delle AAV in Italia e, più in generale, in un sistema sanitario universalistico.

Keywords: AAV, Costi, Ospedalizzazioni.

ESPRESSIONE DI MIR-155 E MIR-34A NELLE BIOPSIE RENALI DI PAZIENTI CON VASCULITE ANCA RELATA**P248****D. Bruno¹, L. Gigante¹, P. Cerasuolo¹, S. Alivernini^{1,2}, A. Musto¹, A.L. Fedele², G. Vischini³, C. Di Mario², B. Tolusso², G. Grandaliano^{3,4}, S.L. Bosello^{1,2}, E. Gremese^{1,2}**¹Istituto di Reumatologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ²Unità Operativa di Reumatologia, IRCSS Fondazione Policlinico Gemelli, Roma; ³Unità Operativa di Nefrologia, IRCSS Fondazione Policlinico Gemelli, Roma;⁴Istituto di Nefrologia, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Valutare l'espressione di miR-155 e miR-34a nelle biopsie renali di pazienti affetti da AAV, in accordo con le caratteristiche cliniche e l'outcome renale a 12 mesi.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati 15 pazienti con AAV ed impegno renale (età media 63.0±13.3 anni, durata di malattia 4.9±2.2 mesi) sottoposti a biopsia renale. Per ogni paziente sono state valutate le caratteristiche demografiche e cliniche. Ogni biopsia è stata valutata in accordo alla Classificazione di Berden, allo ANCA Renal Risk Score ed al Total Renal Chronicity Score. L'espressione di miR-155 e miR-34a è stata correlata agli score istopatologici e ai parametri clinico-laboratoristici. Ogni paziente è stato rivalutato a 12 mesi. Lo stadio IV (eGFR <30 ml/min/m²) secondo la classe KDIGO CKD è stato considerato come outcome renale negativo.

Risultati. Sei (40%) pazienti erano pANCA positivi e 9 (60%) cANCA positivi. Otto pazienti (53%) presentavano concomitante impegno polmonare. L'eGFR medio al momento della biopsia era 30.7±28.8 ml/min/1.73 m² e 10 pazienti (66%) mostravano un sedimento urinario attivo. Al basale, l'espressione Media di miR-155 era 9.5±21.1 fold, mentre quella di miR-34a era 13.1±46.2 fold. I pazienti pANCA positivi presentavano una maggiore espressione renale di miR-155 rispetto ai cANCA positivi [(19.6±30.6 fold) vs (1.9±2.9 fold) rispettivamente, p=0.001]. Inoltre l'espressione di miR-155 era maggiore nelle biopsie renali di pazienti con peggior

funzione renale (KDIGO 5) rispetto ai pazienti con KDIGO stage 1-4 [(21.5±38.3 fold) vs (4.72±8.16 fold) rispettivamente, p=0.004]. L'espressione tissutale di miR-155 and miR-34a non correlava con le diverse classificazioni istopatologiche analizzate.

A 12 mesi dalla biopsia, 3(20%) pazienti hanno mostrato un peggioramento della funzione renale, 5 (33%) avevano ancora elevati indici infiammatori e 3 (20%) proteinuria. L'espressione di miR-155 nella biopsia renale correlava con i livelli PCR (R=0.8; p=0.002) e con la proteinuria (R=0.94; p=0.001) al 12° mese di follow-up. Nessuna differenza è stata identificata tra le variabili cliniche e l'espressione del miR-34a.

Conclusioni. I nostri dati suggeriscono che i MiRNA potrebbero rivestire un ruolo nella patogenesi delle glomerulonefriti ANCA-associate. La maggiore espressione renale di miR-155 nei pazienti con compromissione della funzione renale e con persistenza dell'infiammazione sistemica potrebbe riflettere il burden infiammatorio della malattia e suggerisce che tale miRNA potrebbe rappresentare un possibile biomarker nelle AAV ad impegno renale. Pertanto, ulteriori studi sull'espressione dei miRNA nelle AAV, anche su campioni ematici, potrebbero permettere di identificare biomarker non invasivi di danno d'organo.

Keywords: miRNA, ANCA, Glomerulonefriti.

FIBROELASTOSI PLEUROPARENCHIMALE IN CORSO DI VASCULITI ANCA-ASSOCIATE

P249

E. Conticini¹, E. Bargagli², L. Cantarini¹, F. Bellisai¹, M.A. Mazzei³, L. Alderighi², P. Cameli², E. Selvi¹, L. Bergantini², S. Guerrini², M. D'Alessandro², B. Frediani¹

¹U.O.C. Reumatologia, Università degli Studi di Siena; ²U.O.C. Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare, Università degli Studi di Siena; ³U.O.C. Diagnostica per Immagini, Università degli Studi di Siena

Scopo del lavoro. Le vasculiti ANCA associate (AAV) presentano spesso manifestazioni polmonari quali emorragia alveolare, noduli e cavitazioni. In aggiunta, in una percentuale non trascurabile di pazienti, è possibile riscontrare una franca interstiziopatia polmonare (ILD), più frequentemente nei soggetti affetti da poliangite microscopica (MPA), nei quali un pattern UIP risulta il più comunemente osservato. La fibroelastosi pleuroparenchimale (PPFE) è una rara forma di ILD a carattere progressivo ad interessamento prevalente dei lobi superiori, caratterizzata da un ispessimento fibrotico delle aree subpleuriche e parenchimali con elastosi subpleurica. Può essere idiopatica o secondaria ad infezioni, trapianti d'organo, farmaci e malattie reumatologiche. In letteratura sono riportati solo due casi di pazienti affetti da PPFE nel corso di una MPA, peraltro senza specificare la risposta alla terapia. Scopo del presente lavoro è pertanto il tentativo di definire la PPFE come un fenotipo distinto di ILD in corso di AAV.

Materiali e Metodi. Abbiamo rivalutato retrospettivamente i dati clinici, laboratoristici e radiologici dei pazienti con diagnosi di ILD formulata nel corso del 2019 presso la UOC Malattie Respiratorie e Trapianto Polmonare dell'Azienda Ospedaliera Universitaria Senese, selezionando quelli affetti da AAV e identificando infine un sottogruppo con PPFE. Tutte le TC ad alta risoluzione (HRCT) sono state successivamente riviste da due radiologhe esperte nell'ambito delle ILD.

Risultati. I dati demografici, clinici e di funzionalità respiratoria di 4 pazienti affetti da PPFE e AAV sono riassunti in tabella 1. L'esame obiettivo del torace era nei limiti in due pazienti, mentre gli altri due presentavano crepiti bilaterali e sibili respiratori. Due pazienti erano positivi per gli MPO-ANCA, due per i PR3. Alle prove di funzionalità respiratoria, 3 soggetti presentavano un quadro restrittivo con una moderata riduzione del DLCO, mentre l'altro un deficit ostruttivo. Tutti i pazienti sono stati trattati con steroidi e Rituximab e le HRCT, ripetute nel corso del tempo, hanno evidenziato una sostanziale stabilizzazione del quadro polmonare.

Conclusioni. Nel nostro studio abbiamo evidenziato che i pazienti affetti da AAV, siano essi positivi agli MPO che ai PR3, possono sviluppare una PPFE, il che potrebbe rappresentare una nuova entità nosologica meritevole di una più accurata definizione. Inoltre, le ILD, anche quelle secondarie a malattie reumatologiche, sono scarsamente responsive alle terapie immunosoppressive ed anzi candidate, al pari delle primitive, a trattamenti con farmaci antifibrotici; nella nostra casistica,

Parameters	n=4
Age (median, IQR)	60 (55-74)
Gender (M/F)	4/0
Caucasian	4
Smoking habit, (never/former)	3/1
Diagnosis (GPA/MPA)	2/2
Main symptoms at onset	
Fever	25%
Renal failure	50%
Hemosperma	25%
Arthralgias	25%
BVAS at onset	
	21 (17-24)
FFS	
0	25%
≥1	75%
Lung function test parameters (median, IQR)	
FVC ml	3130 (3020-3130)
FVC %	80 (75-80)
FEV1 ml	2030 (2030-2185)
FEV1 %	62 (62-68)
DLCO %	84 (82-85)
FEV1/FVC	76 (70-78)

seppure piccola e con un breve follow-up, l'interessamento interstiziale sembra essersi stabilizzato dopo la somministrazione di steroidi ad alto dosaggio e Rituximab, gettando nuova luce sul potenziale ruolo della terapia immunosoppressiva nelle fasi precoci della PPFE secondaria alle AAV.

Keywords: Fibroelastosi, Polmone, ANCA.

GENOTIPIZZAZIONE DEL POLIMORFISMO RS731236 DEL RECETTORE DELLA VITAMINA D E CORRELAZIONE CON LE MANIFESTAZIONI CLINICHE NELLA SINDROME DI BEHÇET: UNO STUDIO DI COORTE ITALIANO

P250

M.C. Padula¹, P. Leccese¹, N. Lascaro¹, T. Carbone¹, A.R. Limongi^{2,3}, R.P. Radice^{2,3}, S. Salerno², A.A. Padula¹, G. Martelli², S. D'Angelo¹

¹Istituto Reumatologico Lucano, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ²Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Potenza; ³Bioinnova Srls, Potenza

Scopo del lavoro. La vitamina D ha un ruolo cruciale nella risposta immunitaria innata e adattativa. La sua funzione di immunomodulazione è mediata dal recettore della vitamina D (VDR). I polimorfismi comuni a singolo nucleotide (SNP) del VDR (RefSeq: NG_008731.1) sono in grado di influenzare la pathway molecolare della vitamina D, motivo per il quale sono in rapido aumento gli studi sulle varianti del VDR in varie patologie umane, compresa la sindrome di Behçet (BS) (1, 2). Sebbene tali polimorfismi siano stati studiati in diverse popolazioni, con risultati differenti, nessun dato sul possibile ruolo dello SNP nella suscettibilità di malattia e sulla correlazione con le manifestazioni cliniche è stato riportato in letteratura relativamente alla popolazione italiana. Scopo del presente lavoro è quello di genotipizzare il polimorfismo rs731236 (NG_008731.1:g.65058T>C, nomenclatura HGVS), localizzato nella regione 3'UTR del gene VDR al fine di analizzare la correlazione con le manifestazioni cliniche, per la prima volta in un gruppo di pazienti italiani affetti da BS.

Materiali e Metodi. Pazienti consecutivi affetti da BS secondo i criteri ISG sono stati reclutati per lo studio. Il DNA genomico è stato estratto ed amplificato mediante PCR utilizzando primers home-made per la coverage del polimorfismo di interesse. Il sequenziamento diretto e l'analisi in silico mediante specifici strumenti bioinformatici hanno costituito le analisi genetiche di secondo livello per lo scopo prefissato. I test statistici Chi-square o Fisher sono stati utilizzati per confrontare i genotipi con le manifestazioni cliniche. L'odds ratio (OR) con intervallo di confidenza al 95%

(CI) è stato calcolato per valutare la forza delle associazioni. $p < 0.05$ sono stati considerati statisticamente significativi.

Risultati. Sono stati genotipizzati 52 pazienti (28M:24F; età media: 43.6 ± 12.3 anni). 52/52 (100%) pazienti presentavano ulcere orali, 28/52 (54.8%) ulcere genitali, 34/52 (65.5%) interessamento cutaneo, 26/52 (50.0%) malattia oculare, 24/52 (46.2%) coinvolgimento articolare, 6/52 (11.5%) manifestazioni neurologiche e 6/52 (11.5%) coinvolgimento vascolare. Il genotipo TT è stato individuato in 19 pazienti (36.5%), TC in 27 pazienti (51.9%), CC in 6 pazienti (11.6%). La frequenza dell'allele T è risultata pari al 62.5%, mentre quella dell'allele C pari al 37.5%. Non sono state riscontrate differenze staticamente significative quando è stata indagata la distribuzione del polimorfismo in funzione delle manifestazioni cliniche ($p > 0.05$) (Tabella I).

Conclusioni. Il presente studio è il primo studio di coorte focalizzato sulla genotipizzazione del polimorfismo rs731236 condotto in un gruppo di pazienti italiani affetti da BS. I risultati hanno mostrato: bassa frequenza del genotipo CC e dell'allele minore; mancanza di associazione tra manifestazioni cliniche della malattia e genotipi. Sono necessarie analisi di coorte più ampie al fine di comprendere meglio il ruolo del VDR nella patogenesi della BS.

Bibliografia

1. Khabbazi A, et al. Int J Rheum Dis. 2014; 17: 430-4.
2. Kamal A, et al. Immunol Invest. 2016; 45: 531-42.

Keywords: Recettore vitamina D, Sindrome di Behçet, Polimorfismo.

Tabella I - Manifestazioni cliniche dei pazienti affetti da BS per ciascun genotipo a allele relativo al polimorfismo rs731236 del gene VDR.

Manifestazioni cliniche		Genotipo TT n=19	Genotipo TC n=27	Genotipo CC n=6	Allele T	Allele C	p-value (OR)
Aftosi orali	Presenza (n=52)	19	27	6	65	39	0.9082
	Assenza (n=0)	0	0	0	0	0	1.67 (0.00-NA)
Aftosi genitale	Presenza (n=28)	8	15	5	31	25	0.1041
	Assenza (n=24)	11	12	1	34	14	0.51 (0.23- 1.15)
Manifestazioni muco-cutanee	Presenza (n=35)	11	20	4	42	28	0.4499
	Assenza (n=17)	8	7	2	23	11	0.72 (0.30-1.70)
Coinvolgimento oculare	Presenza (n=26)	10	14	2	34	18	0.5434
	Assenza (n=26)	9	13	4	31	21	1.28 (0.58-2.84)
Coinvolgimento articolare	Presenza (n=24)	9	11	4	29	19	0.6845
	Assenza (n=28)	10	16	2	36	20	0.85 (0.38-1.88)
Coinvolgimento Neurologico	Presenza (n=6)	1	4	1	6	6	0.3416
	Assenza (n=46)	18	23	5	59	33	0.56 (0.17-1.87)
Coinvolgimento vascolare	Presenza (n=6)	2	2	2	6	6	0.3416
	Assenza (n=46)	17	25	4	59	33	0.56 (0.17-1.87)

INIBITORI DELLE TIROSIN-KINASI NELLA GRANULOMATOSI EOSINOFILA CON POLIANGIOITE: CASE REPORT E REVISIONE DELLA LETTERATURA

P251

A. D'Antonio, P. Triggianese, P. Conigliaro, F. Buccisano, G.L. Fonti, M.S. Chimenti, R. Perricone
 Università degli Studi di Roma Tor Vergata, Roma

Scopo del lavoro. Riportiamo un caso di granulomatosi eosinofila con poliangiote (EGPA) familiare e concomitante leucemia eosinofila cronica (CEL) negativa al FIP1L1-PDGFR (F/P) trattata con l'inibitore delle tirosin-kinasi (TKi) imatinib (IM). Documentiamo inoltre, per la prima volta, l'insorgenza di artrite psoriasica (PsA) de novo, durante IM.

Materiali e Metodi. Descrizione del caso con documentazione clinica. Revisione sistematica della letteratura (ricerca nelle banche dati Medline ed EMBASE, parole chiave: EGPA-IM-TKi-arthritis).

Risultati. PM, uomo caucasico di 50 anni, giungeva alla nostra osservazione, circa 18 mesi orsono, per l'insorgenza di artrite polidistrettuale. In anamnesi, diagnosi di EGPA PR3-positiva con ipereosinofilia, poliposi nasale, asma bronchiale e neuropatia periferica, associati a familiarità per EGPA e psoriasi (PsO). Contestualmente alla scarsa efficacia della terapia steroidea, il paziente presentava negli anni severa disfagia per cui veniva sottoposto a videat gastroenterologico con riscontro endoscopico di gastrite eosinofila. Un'estesa valutazione ematologica documentava, nel 2015, una CEL-F/P negativa che determinava l'introduzione di IM (200 mg/die) e idrossiurea (500 mg/die) con rapido miglioramento della conta eosinofila e del quadro clinico. Dopo circa tre anni di terapia con IM, il paziente giungeva alla nostra attenzione per dolore articolare infiammatorio a carico delle scapolo-omerali e delle tibio-tarsiche, con elevati livelli sierici degli indici di flogosi; risultavano nella norma uricemia, fattore reumatoide, anticorpi anti-citrullina e HLA-B27. Lo studio ecografico evidenziava:

entesopatia in 6 sedi (tendini sottoscapolari e sovraspinosi, tibiale posteriore e flessore dell'alluce), sinovite bilaterale delle articolazioni tibio-tarsiche e metatarsofalangee. La risonanza magnetica confermava i reperti ultrasonografici (Figura 1). Veniva posta diagnosi di PsA in fase attiva (DAPSA=28) e si aggiungeva alla terapia apremilast alla dose di 30 mg bis/die, con rapido miglioramento del quadro articolare (DAPSA=2). Al tight follow-up (ogni 3 mesi), il paziente manteneva remissione articolare, ematologica, gastrointestinale, e buon controllo dell'asma bronchiale. Gli agenti TKi rappresentano una terapia di scelta per le sindromi ipereosinofile (HES), inclusa la CEL, principalmente nelle forme F/P-positivo. Recenti lavori descrivono il ruolo dei TKi nell'EGPA (Tabella I). Evidenze sperimentali e cliniche suggeriscono, inoltre, l'efficacia dei TKi nelle artriti infiammatorie. Il nostro report documenta per la prima volta l'insorgenza di PsA, de novo durante TKi, che, pur considerando la familiarità per PsO, potrebbe essere correlata in modo "paradosso" all'IM.

Conclusioni. Il case report supporta, alla luce dei risultati della revisione, il ruolo dei TKi come agenti immunosoppressori, steroid sparing, utili per l'induzione e il mantenimento della remissione nei casi di EGPA complicati e/o refrattari alle terapie convenzionali. L'artrite insorta de novo durante IM rappresenta un possibile caveat sui potenziali effetti infiammatori paradossi indotti dai TKi in soggetti geneticamente predisposti.

Keywords: EGPA, Inibitori Tirosin-Kinasi, Artrite psoriasica.

Tabella I - Evidenze sull'utilizzo dei TKi nella EGPA.

Autori	EPGA	Malattia ematologica	Terapia			Danno d'organo
			Progressi trattamenti	IM (linea)	Farmaci associati	
Beketova TV et al. Clin Rheumatol 2018	ANCA negativa	HES (F/P negativa)	ciclofosfamida + steroidi	II	steroidi	Cardiaco
Erre L. et al. Joint Bone Spine 2015	ANCA positiva	HES	steroidi	II	steroidi	---
Josselin-Mahr L. et al. Rheumatology 2014	ANCA negativa	HES (F/P negativa)	steroidi; IFN- α ; idrossiurea	IV	steroidi	Gastro-intestinale
Faticelli P. et al. World J Clin Cases 2016	ANCA negativa	HES (F/P negativa)	idrossiurea + steroidi	II	---	Cardiaco; SNC
Yilmaz I. et al. Turk Thorax J 2016	ANCA negativa	HES (F/P negativa)	steroidi; metotrexato	III	---	---

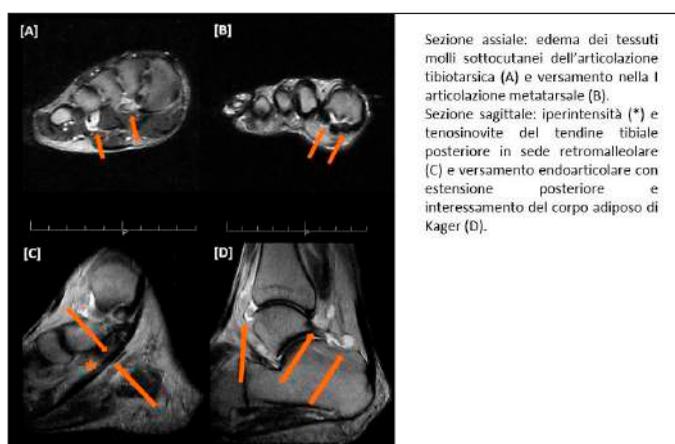


Figura 1 - Risonanza magnetica della caviglia destra con sequenze T2-STIR.

Sezione assiale: edema dei tessuti molli sottocutanei dell'articolazione tibiotarsica (A) e versamento nella I articolazione metatarsale (B). Sezione sagittale: iperintensità (*) e tenosinovite del tendine tibiale posteriore in sede retromalleolare (C) e versamento endoarticolare con estensione posteriore e interessamento del corpo adiposo di Kager (D).

ARTERITE DI TAKAYASU E SACROILEITE: UNO STUDIO CASO-CONTROLLO**P252****F. Regola¹, G. Bosio², F. Franceschini¹, A. Tincani¹, P. Toniati¹**¹*U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia;*²*U.O. Medicina Nucleare, ASST Spedali Civili, Brescia*

Scopo del lavoro. È stato ipotizzato che l'Arterite di Takayasu (AT) e le Spondiloartropatie (SpA) presentino alcuni aspetti patogenetici comuni e in letteratura sono stati riportati alcuni casi di SpA in pazienti con AT (1).

Nella pratica clinica la diagnosi di Sacroileite (SI), uno dei principali segni di SpA, si basa sull'esecuzione di indagini radiologiche come RX, Tomografia Computerizzata (TC) o Risonanza Magnetica Nucleare (RMN). In particolare, in TC le alterazioni suggestive per SI sono: irregolarità nel profilo dell'osso a livello dell'articolazione, alterazioni dello spazio articolare, erosioni, modificazioni dell'osso subcondrale (osteoporosi o sclerosi) e anchilosi.

Allo stesso tempo, i pazienti con AT eseguono nel follow-up di malattia ripetute PET/TC con 18F-FDG per la valutazione dell'attività di malattia.

Lo scopo di questo lavoro è valutare l'incidenza di SI nei pazienti con AT, valutando la presenza di segni di SI alle scansioni TC delle PET/TC di una coorte di pazienti con AT.

Materiali e Metodi. Sono state analizzate retrospettivamente le scansioni TC delle PET/TC di 28 pazienti con AT (F: 23, M: 5, età: 38 (29-43) anni) e di 28 soggetti di controllo (F: 23, M: 5, età: 38 (29-43) anni), appaiati per sesso e per età. Sono stati utilizzati come coorte di controllo pazienti che avevano effettuato un'indagine PET/TC presso l'Unità di Medicina Nucleare del nostro Ospedale, escludendo soggetti affetti da tumori ossei, metastasi ossee o tumori tiroidei. La maggior parte dei soggetti di controllo era affetto da linfoma in completa remissione.

Risultati. L'analisi delle scansioni PET/TC non ha evidenziato in nessun paziente con AT o soggetto di controllo la presenza di captazione di 18F-FDG a livello delle articolazioni sacroiliache. Tuttavia, nel gruppo di controllo due pazienti presentavano alle scansioni TC segni di sclerosi a carico dell'articolazione sacroiliaca, in un caso suggestiva per modificazioni degenerative, nell'altro per pregressa sacroileite (1/28, 4%). Nel gruppo di pazienti con AT 4 pazienti presentavano alterazioni TC suggestive per SI: in un caso erosioni bilaterali, in una sclerosi bilaterale, in due sclerosi monolaterale (4/28, 14%). Uno di questi pazienti presentava in anamnesi un dolore lombosacrale con caratteristiche infiammatorie. Dei quattro pazienti con AT e SI tre erano di sesso femminile (3/23, 13%) e uno di sesso maschile (1/5, 20%; F vs M p:ns).

Conclusioni. Nella nostra coorte di pazienti con AT si è evidenziata un'aumentata frequenza di SI alla TC. Solo uno di questi pazienti presentava sintomi di lombalgia infiammatoria, suggerendo che segni di SpA debbano essere ricercati in pazienti con AT anche se asintomatici.

Bibliografia

1. Guzel Esen S. Joint Bone Spine. 2019.

Keywords: *Arterite di Takayasu, Spondiloartropatie, 18F-FDG PET/TC.*

HLA-B*51 E SOTTOTIPI: QUALE RELAZIONE CON MANIFESTAZIONI CLINICHE E SEVERITÀ DI MALATTIA NELLA SINDROME DI BEHÇET? P253

N. Lascaro¹, S. D'Angelo¹, M.C. Padula¹, E.V. Santospirito², R. Colucci², A.A. Padula¹, P. Leccese¹

¹IReL - Istituto Reumatologico Lucano, Ospedale San Carlo, Potenza; ²Laboratorio Tipizzazione Tissutale, C.R.T. Basilicata, Ospedale Madonna delle Grazie, Matera

Scopo del lavoro. La sindrome di Behçet (BS) è una vasculite multisistemica cronica, la cui eziologia risulta ad oggi poco chiara. L'antigene leucocitario umano (HLA)-B*51 è il principale locus di suscettibilità. I sottotipi dell'HLA-B*51 sono stati ampiamente studiati come marcatori di suscettibilità della malattia, mentre sono pochi i dati di letteratura disponibili sulla relazione tra sottotipi del B*51 e fenotipo clinico (1-3). Il presente lavoro mira a genotipizzare i sottotipi dell'HLA-B*51 in un'ampia coorte di pazienti italiani affetti da BS italiani e a testare l'associazione con le manifestazioni cliniche e con la severità di malattia (indice di Krause).

Materiali e Metodi. Sono stati arruolati pazienti consecutivi affetti da BS secondo i criteri ISG. Dopo l'estrazione del DNA, mediante la reazione a catena della polimerasi (PCR), è stata eseguita la genotipizzazione dei sottotipi dell'HLA-B*51 per 63 alleli (B*51:01-B*51:63). L'analisi della correlazione tra le manifestazioni cliniche e l'indice di Krause (4) con l'allele HLA-B*51 e i suoi sottotipi è stata testata statisticamente mediante test del Chi-quadrato o di Fisher utilizzando il software SPSS 13.

Risultati. Sono stati genotipizzati 241 pazienti (140M:101F; età media: 45.2±13.4). La frequenza dell'allele HLA-B*51 è risultata del 62.7% (151/241). L'indice di Krause è risultato maggiore nei pazienti positivi per HLA-B*51 rispetto ai pazienti negativi, seppur senza significatività statistica (Figura 1). 108/151 (71.5%) pazienti HLA-B*51-positivi mostravano il sottotipo B*51:01, 39/151 (25.8%) il sottotipo B*51:08, 2/151 (1.3%) il B*51:02, 1/151 (0.7%) il sottotipo B*51:05 e 1/151 (0.7%) il sottotipo B*51:07. Il coinvolgimento oculare è

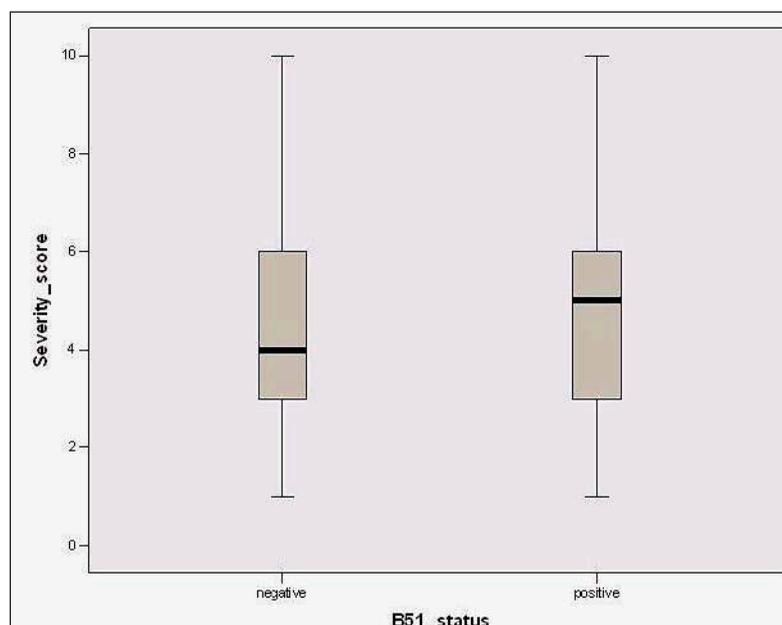
risultato statisticamente associato con la positività HLA-B*51, come anche con i sottotipi più comuni, B*51:01 e B*51:08 (p<0.05). Nel dettaglio, una frequenza statisticamente significativa più elevata di uveite anteriore è stata trovata nel gruppo di B*51:08 rispetto al gruppo di pazienti B*51:01-positivi (46.2% vs 24.1%, rispettivamente; p<0.05) e rispetto ai pazienti B*51-negativi (46.2% vs 27.8%, rispettivamente; p<0.05). Nel caso dell'uveite posteriore, una frequenza statisticamente significativa più elevata è stata individuata per il gruppo di pazienti B*51:08 vs B*51-negativi (56.4% vs 27.8%, rispettivamente; p<0.05) e per il gruppo di pazienti B*51:01 vs B*51-negativi (42.6% vs 27.8%, rispettivamente; p<0.05).

Conclusioni. Il presente studio ha evidenziato una mancata correlazione tra l'allele HLA-B*51 e la severità di malattia, nonostante uno score di malattia più elevato sia stato individuato nel gruppo dei pazienti HLA-B*51-positivi. Lo studio ha, infine, rafforzato il dato di letteratura noto dell'associazione tra il coinvolgimento oculare con l'allele HLA-B*51 e con i sottotipi B*51:01 e B*51:08 in un ampio gruppo di pazienti italiani.

Bibliografia

1. de Menthon M, et al. Arthritis Rheum. 2009; 61: 1287-96.
2. Maldini C, et al. Rheumatology. 2012; 51: 887-900.
3. Leccese P, et al. Joint Bone Spine. 2019; 86: 807-808.
4. Krause I, et al. J Oral Pathol Med. 1999; 28: 193-6.

Keywords: *Sindrome di Behçet, Sottotipi HLA-B51, Manifestazioni cliniche.*



IL RUOLO DELLE PROCEDURE STRUMENTALI DI IMAGING NEL MONITORAGGIO DELL'ATTIVITÀ DI MALATTIA E DELLA RISPOSTA ALLA TERAPIA CON TOCILIZUMAB NELL'ARTERITE GIGANTOCELLULARE: UNA CASE SERIES P254

E. Conticini¹, J. Sota¹, P. Falsetti¹, C. Baldi¹, M. Bardelli¹, F. Bellisai¹, G.M. Tosi², B. Frediani¹, L. Cantarini¹

¹Università degli Studi di Siena, U.O.C. Reumatologia, Siena; ²Università degli Studi di Siena, U.O.C. Oftalmologia, Siena

Scopo del lavoro. L'arterite a cellule giganti (ACG) è una vasculite dei grandi vasi che colpisce principalmente pazienti di età superiore a 50 anni. Il monitoraggio della malattia durante il trattamento con l'inibitore dell'interleuchina 6 Tocilizumab (TCZ) è ancora oggetto di dibattito, dal momento che bassi livelli sierici di proteina C-reattiva (PCR) possono sottostimare una concomitante attività flogistica. Ad oggi, pochi dati sono disponibili per determinare il ruolo delle differenti procedure di imaging nel monitoraggio dell'attività di malattia e della risposta al trattamento nell'ACG. A tal proposito, riportiamo una coorte di pazienti affetti da ACG, trattati con TCZ e rivalutati al follow-up con la stessa procedura diagnostica eseguita al momento della diagnosi.

Materiali e Metodi. Abbiamo raccolto i dati clinici, laboratoristici e strumentali di 11 pazienti affetti da ACG e trattati con TCZ 162 mg s.c. ogni sette giorni. L'attività di malattia è stata valutata al baseline ed entro 12 mesi dall'inizio del trattamento, utilizzando differenti esami strumentali quali ecografia con color Doppler (CDUS), angio-RM, angio-TC e 18FDG-PET.

Risultati. Quattro pazienti erano affetti da ACG craniale e 7 da ACG dei grandi vasi. In 2 di loro, la diagnosi è stata fatta utilizzando la PET, in 3 la CDUS, in uno sia la PET che la CDUS, in 3 la PET e l'angio-TC, in uno la PET, l'angio-RM e la CDUS e, nell'ultima, PET, angio-RM, CDUS e angiografia cerebrale. Alla diagnosi, la velocità di eritrosedimentazione

(VES) e PCR erano rispettivamente 85 ± 23.71 mm/h and 6.76 mg/dl ± 4.08 . Tutti i pazienti, in associazione al TCZ, venivano trattati con steroidi orali ad un dosaggio medio di 55.68 mg ± 8.19 di Prednisone o equivalenti. In cinque di loro, il trattamento con steroidi orali era preceduto da tre boli endovenosi di 1000 mg di Metilprednisolone. All'ultimo controllo, tutti i pazienti erano remissione clinica e laboratoristica, con VES e PCR di 12.09 ± 12.95 mm/h e 0.17 ± 0.14 mg/dl, rispettivamente. Il dosaggio di steroidi era significativamente ridotto ($p=0.003$) ed i pazienti erano in trattamento con una media di 4.65 mg ± 3.69 di Prednisone o equivalenti. Inoltre, tutti i pazienti erano da considerarsi in remissione strumentale, dal momento che sia la PET che la CDUS che la angio-RM e l'angio-TC erano nei limiti.

Conclusioni. Il nostro studio evidenzia che il TCZ è efficace nell'indurre la remissione nei pazienti affetti da ACG con un significativo effetto risparmiatore di steroide. Inoltre, abbiamo evidenziato un'alta affidabilità delle procedure di imaging nella valutazione dell'attività di malattia e della risposta al trattamento. Uno stretto monitoraggio con esami strumentali dovrebbe essere preso in considerazione nei pazienti affetti da ACG ed in trattamento con farmaci biologici.

Keywords: Tocilizumab, Arterite gigantocellulare, Monitoraggio.

IGG4-RELATED DISEASE: CASE SERIES DI UN SINGOLO CENTRO ED UTILITÀ DEL RITUXIMAB

P255

G. Del Frate, V. Manfrè, R. Agarinis, D. Colatutto, M. Binutti, A. Sonaglia, E. Treppo, I. Giovannini, S. Zandonella Callegher, L. Quartuccio, S. Sacco, S. De Vita

Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine

La malattia IgG4 relata (IgG4-RD) è una patologia fibroinfiammatoria spesso associata a IgG4 sieriche incrementate. Può interessare qualsiasi distretto dell'organismo con lesioni formanti massa, che provocano disfunzione d'organo. Si contraddistingue per una brillante risposta ai glucocorticoidi, al cui tapering sono associate frequenti riesacerbazioni. L'impiego dei farmaci steroideo-risparmiatori è fondamentale per consentire la stabile risposta: numerosi studi e case report descrivono l'utilizzo di cDMARDs e bDMARDs, tra cui Rituximab (RTX). Descrivere una casistica monocentrica e le strategie diagnostico/terapeutiche per IgG4-RD.

La nostra casistica ammonta a 8 casi (6 uomini, 2 donne), età media all'esordio 53 anni; tre casi con singola localizzazione, cinque casi con interessamento multiorgano. In 2 casi con coinvolgimento delle ghiandole salivari maggiori, i pazienti erano stati sospettati inizialmente come affetti da Sindrome di Sjogren, ma l'analisi istologica si è dimostrata probante per IgG4RD. Tutti i pazienti avevano biopsia compatibile con IgG4RD. In 6/8 le IgG4 sieriche erano alte alla diagnosi. Il follow-up varia attualmente da 6 mesi a 9 anni.

Tutti i pazienti hanno ricevuto terapia d'induzione con steroide: in 7/8 le dosi di steroide sono state di PDN equivalenti 0,6-1 mg/kg. La risposta allo steroide si è avuta in 7/8 pazienti. In 1 caso la malattia è andata in remissione con steroide in monoterapia, attualmente in mantenimento con basse dosi. Si è verificata ricaduta durante tapering (2 casi) o alla sospensione (3 casi) dello steroide.

RTX è stato utilizzato in 7/8 pazienti (87.5%), soprattutto per ricaduta al tapering dello steroide, ed è risultato efficace in 6/7 (85.7%).

In 1/8 (12.5%) steroide + RTX non hanno portato a risposta clinica, per cui è stata avviata ciclofosfamide (induzione) e successivamente azatioprina (mantenimento).

Tre pazienti utilizzano RTX come mantenimento: rispettivamente RTX 1gx2 annuale, RTX 1gx2 semestrale, RTX 500 mgx2 semestrale. Un paziente utilizza RTX+basse dosi steroide ed un paziente utilizza RTX+Azatioprina (per incompleto controllo al tapering steroideo).

Da segnalare lo sviluppo di ipogammaglobulinemia post-RTX in 2 pazienti, di cui una complicata da eventi infettivi severi che hanno causato la sospensione di RTX.

La casistica conferma la prevalenza maschile, l'età medio-avanzata alla diagnosi, gli interessamenti proteiformi e la tendenza alla recidiva. Il reumatologo riscontra spesso casi di interessamento vascolare, masse del massiccio facciale, di ghiandole salivari e di fibrosi retroperitoneale, che entrano in diagnosi differenziale con altre malattie croniche infiammatorie autoimmuni. Quindi l'analisi istologica risulta dirimente per la diagnosi. Riguardo il trattamento, si sottolinea l'efficacia dello steroide e la frequente necessità e convenienza di utilizzare farmaci steroideo-risparmiatori aventi come target le B cellule. In genere RTX, ma anche CFM se necessario. La terapia di mantenimento con RTX è in genere utile per consentire la stabile risposta, ma la sua durata va individualizzata prestando particolare attenzione all'ipogammaglobulinemia post-RTX.

Keywords: IgG4-RD, Rituximab, Steroide.

P256-P271 SESSIONE POSTER 13

COVID (1)

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

IMPACT OF COVID-19 PANDEMIC ON DISEASE ACTIVITY AND EMOTIONAL WELL-BEING AMONG RHEUMATOID ARTHRITIS PATIENTS: A TELEMEDICINE STUDY

P256

B. Lucchino, C. Iannuccelli, C. Gioia, G. Dolcini, M. Di Franco

Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Objectives. By the beginning of March 2020, the pandemic of the novel coronavirus disease (COVID-19) imposed severe lockdown measures opposing the viral spread, limiting non-COVID patients' access to hospitals. Previous reports suggest that Rheumatoid Arthritis (RA) patients may experience a worsening of self-reported disease activity following natural disasters. Moreover, RA patients are at increased risk of mood disorders, such as depression and anxiety. An increase of depressive symptoms, anxiety and suicidal rate has been recently reported as result of the lockdown in response to COVID-19. Aims of this study were to investigate the impact of the lockdown measures on disease activity and emotional well-being among patients affected by RA, through a telemedicine approach.

Material and Methods. Patients followed in the "Early Arthritis Clinic" of our hospital were invited to participate to an online survey. They were asked also to invite their best friend (BF), matched for age and sex, to participate the survey, as control group. Moreover, clinical records from the same "Early Arthritis Clinic" cohort were used as pre-pandemic group. The online survey included demographic questions and, for RA patients, the evaluation of perceived pain (P-VAS) and disease activity (DA-VAS) on a scale of 1-10 as well as Rheumatoid Arthritis Disease Activity Index-5 (RADAI-5), a validated self-reported disease activity measure. Both RA patients and BF responded also to validated, psychometric scales for stress vulnerability (Stress Vulnerability Scale-SVS), resilience (Resilience Scale-RS), depression (Zung's depression questionnaire-Zung-D) and anxiety (Zung's anxiety questionnaire-Zung-A) evaluation.

Results. The cohort was composed by 76 RA patients who answered the survey, 32 BF and 170 RA patients from historical cohort. There were no differences in demographic characteristics, SVS, RS, Zung-D and Zung-A between RA patients and BF. RADAI-5 correlated positively with SVS ($r=0,29$; $p=0,01$), P-VAS ($r=0,8$; $p<0,0001$) and DA-VAS ($r=0,8$; $p<0,0001$) and negatively with RS ($r=-0,23$; $p=0,04$) (Fig. 1). Patients with higher disease activity showed higher classes of Zung-D ($p=0,03$) and SVS ($p=0,006$), and lower classes of RS ($p=0,001$). P-VAS was the only significant predictor of RADAI-5 ($\beta=0,83$; $CI=0,53-0,76$; $p<0,001$), and the concordance between RADAI-5, P-VAS and DA-VAS was high ($K=0,94$; $p<0,001$). Compared with the historical cohort, RA patients involved in the survey showed higher frequencies of moderate and elevated disease activity classes ($p<0,001$; Fig. 2) despite there were no differences in P-VAS and DA-VAS (Fig. 3).

Conclusions: These results suggest that lockdown did not affect differently emotional well-being of RA patients compared to healthy subjects. RA patients with elevated disease activity report higher stress and depressive symptoms, and SVS and RS may be useful to identify patients at higher risk. The higher self-reported disease activity measured through RADAI-5 may be the result of an overestimation of disease severity by patients, which depends mostly from pain. This should be considered in the assessment of disease activity through telemedicine.

Keywords: Rheumatoid arthritis, Telemedicine, Disease activity.

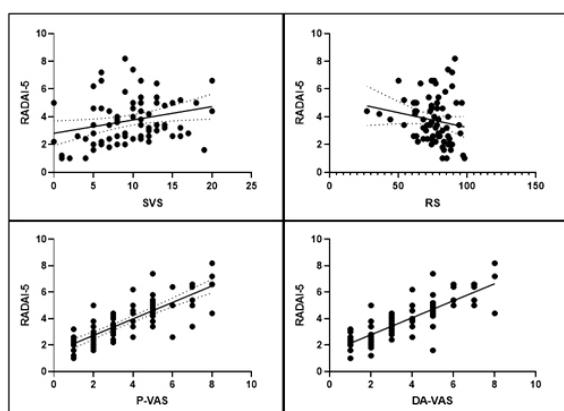


Figure 1

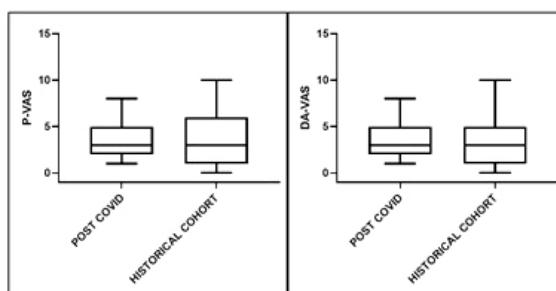


Figure 2

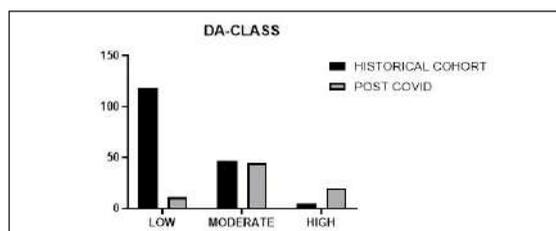


Figure 3

DISEASE RELAPSE IN PATIENTS WITH EARLY INFLAMMATORY ARTHRITIS IN COURSE OF THE COVID-19 PANDEMIC

P257

B.L. Palermo¹, B. Xoxi¹, L. De Stefano^{1,2}, F. Bobbio Pallavicini¹, S. Rossi¹, A. Manzo^{1,2}, S. Bugatti^{1,2}, C. Montecucco^{1,2}

¹Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; ²Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia

Objectives. The outburst of the novel Coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused unprecedented changes in the management of patients suffering from chronic diseases, with the sudden interruption of scheduled visits. Optimal care of patients with immune-mediated inflammatory arthritis funds on the principles of treat-to-target and tight control. We evaluated here the impact of a missed visit on disease relapse in the context of an Early Arthritis Clinic (EAC) in course of the COVID-19 pandemic.

Methods. From April the 7th to May the 8th, a structured telephone questionnaire was administered to patients from our EAC who had missed a scheduled visit since the beginning of the lock-down in early March 2020. The questionnaire investigated self-reported diagnosis of swab-confirmed or probable COVID-19, adherence to rheumatologic treatments, self-reported perception and characteristics of disease relapse, and the patient global assessment of disease activity (PGA). Demographic and clinical characteristics were retrieved from electronic records.

Results. 429 patients consented to be interviewed. Of these, 54.3% were suffering from rheumatoid arthritis, 34% from undifferentiated arthritis, and 11.7% from peripheral spondyloarthritis. Three patients (0.7%) reported a swab-confirmed diagnosis of COVID-19, 10 (2.3%) acute respiratory symptoms within the 14 days of close contact with a confirmed COVID-19 case (probable COVID-19), and 44 (10.3%) acute respiratory symptoms in the absence of known contacts. Fifty-eight (13.5%) patients complained of a disease relapse from

the last visit. Duration of relapse was 1-3 days in 15.5% of the cases, 4-7 days in 27.6%, 8-14 days in 6.9% and >14 days in 50%; the severity of relapse had a mean (SD) score of 49.9 (26.9) points. Thirty-three (56.9%) patients managed their relapse with analgesics and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs, and 25.9% with glucocorticoids. At the time of the phone interview, the PGA of relapsers had worsened of a mean (SD) of 8.1 (37.5) points compared to the last visit ($p=0.04$), whilst the PGA of non-relapsers had improved of 11.1 (25.1) points ($p<0.001$). Of note, according to the electronic records, both the PGA and the 28-joints disease activity assessment of relapsers had been stable in the 6-9 months before the lock-down. At univariable analysis (Table I), younger age and prednisone (PDN) doses >2.5 mg/d significantly predicted relapse, whilst no effects were seen for disease activity at the last visit and adherence to treatment. Higher PDN doses were confirmed as an independent predictor at multivariable analysis (OR [95% CI] 2.18 [1.08-4.41]).

Conclusions. The interruption of tightly-controlled management may expose patients with inflammatory arthritis to a risk of disease relapse. Relapses more commonly occur in those patients whose disease requires combination therapy with glucocorticoids. The short- and long-term impact of missed visits during the COVID-19 pandemic on the outcomes of patients with chronic inflammatory arthritis deserves careful surveillance.

Keywords: Relapse, Early inflammatory arthritis, COVID-19.

Table I - Predictors of disease relapse. Univariable analysis.

	OR	95% CI	p
age	0.98	0.96 to 0.99	0.004
female gender	1.01	0.55 to 1.84	0.97
RA diagnosis	1.14	0.63 to 2.06	0.67
disease duration	0.99	0.99 to 1.00	0.16
last DAS28	0.85	0.54 to 1.33	0.48
last PGA	1.01	0.99 to 1.02	0.58
PDN	1.29	0.71 to 2.36	0.40
PDN dose >2.5 mg/d	2.17	1.10 to 4.25	0.02
HQC	1.17	0.67 to 2.04	0.59
MTX	0.98	0.55 to 1.72	0.94
treatment adherence	0.83	0.24 to 2.95	0.78
confirmed or probable COVID-19	1.42	0.30 to 6.76	0.66
any respiratory symptom	1.72	0.83 to 3.57	0.14
asymptomatic COVID-19	1.95	0.52 to 7.32	0.32

RA = rheumatoid arthritis; DAS28 = 28-joints disease activity score; PGA = patient global assessment of disease activity; PDN = prednisone, HCQ = hydroxychloroquine; MTX = methotrexate.

RIDUZIONE DEL CONTROLLO DI MALATTIA E COMPLIANCE ALLA TERAPIA DURANTE LA PANDEMIA DA COVID-19: DATI PRELIMINARI DA UN QUESTIONARIO ON-LINE SU OLTRE 400 PAZIENTI AFFETTI DA MALATTIE REUMATICHE CRONICHE

P258

A. Giollo, E. Bertoldo, D. Biasi, G. Adami, C. Benini, O. Viapiana, D. Gatti, M. Rossini
U.O.C. Reumatologia A.O.U.I. Verona

Scopo del lavoro. A causa della pandemia da COVID-19 e del lockdown imposto, molti pazienti hanno mancato la rivalutazione clinica programmata per la loro malattia reumatica. Questo studio è stato ideato allo scopo di valutare la proporzione di pazienti che ha avuto una riacutizzazione di malattia, la gestione della malattia reumatica e delle terapie da parte del paziente.

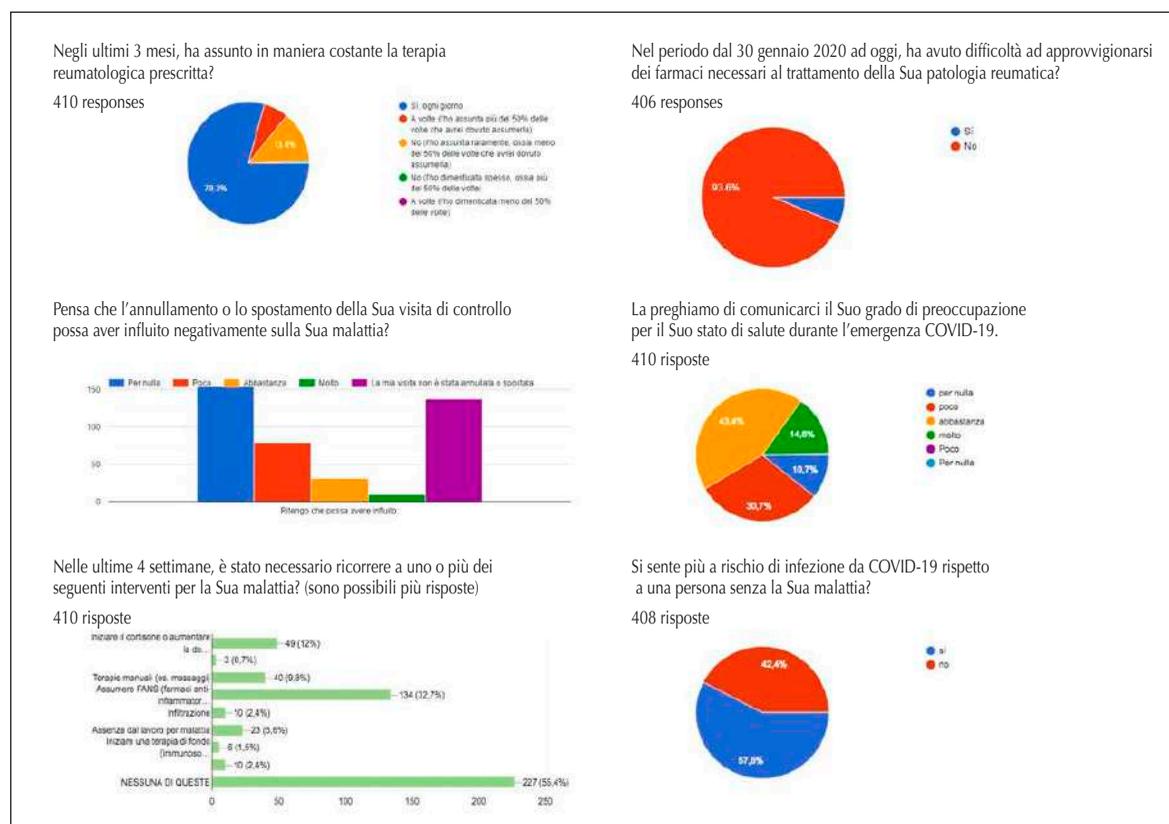
Materiali e Metodi. È stato somministrato un questionario online di 48 item per indagare l'attività di malattia (PGA, NRS) e la compliance alla terapia (I-CQR5). I partecipanti sono stati contattati tramite email tra il 1/3/2020 e il 30/5/2020. Sono stati inclusi soggetti >18 anni e affetti >1 volta presso la nostra UOC nei 12 mesi precedenti all'arruolamento nello studio; sono stati esclusi i soggetti non affetti da malattie reumatiche.

Risultati. Sono stati inclusi 405 pazienti (età 57 anni, femmine 67%) affetti principalmente da artrite reumatoide (26%), artrite psoriasica (18%), sclerodermia (10%) e spondiloartrite (7%). Il 60% dei pazienti aveva >1 comorbidità. Il 40% dei pazienti aveva effettuato l'ultima valutazione <12 settimane dall'arruolamento, mentre il 48% ha mancato la visita di controllo; tra questi il 20% ha ritenuto che ciò abbia influito abbastanza/molto negativamente sulla propria malattia. Il 27% ha affermato di aver avuto un flare durante il periodo in esame, dovendo ricorrere nel 46% dei casi ad interventi terapeutici come aumentare

la dose di steroide (12%) o assumere FANS (33%) (Figura 1). Nel 6%, ciò ha comportato un'assenza dal lavoro e in 3 casi un ricovero ospedaliero. Quasi la metà (48%) ha valorizzato il dolore (NRS) >5/10 e il 50% ha valutato l'attività della propria malattia (PGA) >5/10. Il 79% riferisce di aver assunto continuamente la terapia reumatologica, ma il 13% ammette di averla assunta per meno del 50% della posologia prescritta, e solo il 41% è risultato altamente aderente (I-CQR5). Il 37% riferisce di aver contattato il proprio reumatologo per avere delucidazioni sui comportamenti da tenere. Più della metà degli intervistati (58%) afferma di essersi sentito preoccupato per la propria salute, sentendosi a maggior rischio di contrarre l'infezione a causa della propria malattia (58%), adottando misure di distanziamento sociale (72%). Solo il 3% ha sospeso la terapia reumatologica e ha assunto integratori (17%) o modificato le proprie abitudini alimentari (7%) per prevenire il contagio.

Conclusioni. Durante il periodo di studio, quasi il 50% dei pazienti ha mancato una visita di controllo e il 25% ha avuto un flare di malattia; quasi la metà dei pazienti ha riportato alti livelli di dolore e attività di malattia ed è ricorso ad interventi terapeutici. Questi dati suggeriscono l'utilità di implementare la telemedicina nella gestione terapeutica dei pazienti affetti da malattie reumatiche croniche.

Keywords: Telemedicina, COVID-19, Artrite Reumatoide.



VALUTAZIONE DEL BENESSERE EMOTIVO NEI PAZIENTI REUMATICI DURANTE IL LOCKDOWN DA COVID-19 MEDIANTE L'USO DI TECNOLOGIA DIGITALE P259

C. Iannuccelli, B. Lucchino, C. Gioia, A. Gattamelata, F. Giardina, M. Di Franco, R. Priori, F. Conti

Reumatologia, Dipartimento di Scienze Cliniche, Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Sapienza Università di Roma

Obiettivi. Le severe misure di lockdown imposte in Italia per limitare la diffusione della malattia da coronavirus SARS (COVID-19) hanno causato un aumento di ansia, depressione e tasso di suicidio nella popolazione generale. I pazienti reumatici presentano un aumentato rischio di disturbi dell'umore per la cronicità della malattia e la relativa disabilità. L'obiettivo è stato di studiare l'impatto del lockdown sul benessere emotivo di una vasta coorte di pazienti attraverso un questionario da remoto.

Metodi. Sono stati invitati a partecipare ad un questionario online i pazienti afferenti alla U.O.C. di Reumatologia e i loro "migliori amici", di pari età e sesso, come gruppo di controllo. Il questionario include domande demografiche e scale psicometriche per la valutazione di: vulnerabilità allo stress (Stress

Vulnerability Scale-SVS), resilienza (Resilience Scale-RS), depressione (questionario sulla depressione di Zung-Zung-D), ansia (questionario sull'ansia di Zung - Zung-A).

Risultati. La coorte è composta da 484 soggetti (84,1% F, 15,9% M) (Fig. 1). Il 55,5% e il 43,3% dei pazienti hanno mostrato rispettivamente maggiore vulnerabilità allo stress e ridotta resilienza. Il 64% e il 40,5% della popolazione ha riportato rispettivamente sintomi di ansia e depressione degni di una valutazione psichiatrica. Vi è una distribuzione significativamente diversa dei punteggi di SVS ($p < 0,0001$), Zung-A ($p < 0,0001$) e Zung-D ($p < 0,0001$) tra le varie diagnosi. Rispetto ai controlli, erano presenti punteggi più alti di SVS nei pazienti con connettivite (CTD) ($p = 0,007$), sindrome di Sjögren (SSJ) ($p = 0,0029$) e fibromialgia (FM) ($p < 0,0001$),

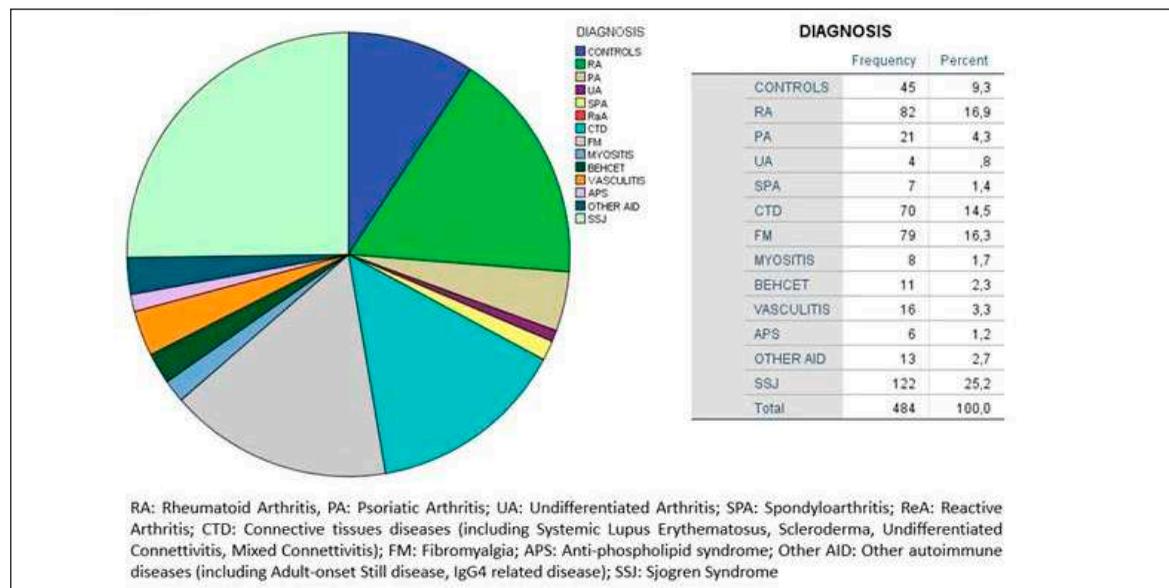


Figura 1

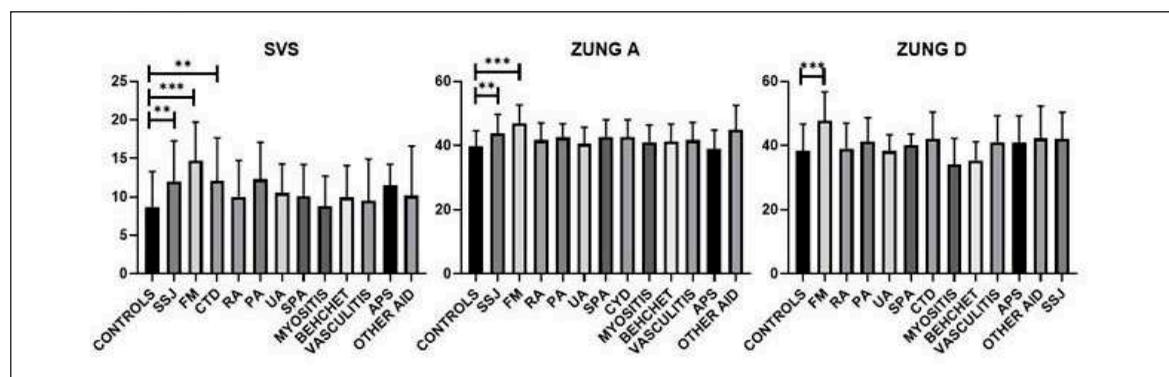


Figura 2

punteggi più alti di Zung-A erano presenti nei pazienti con SSJ ($p=0,006$) e FM ($p<0,0001$) e punteggi più alti di Zung-D erano presenti nei pazienti con FM ($p<0,0001$) (Fig. 2). L'analisi di regressione ordinale ha mostrato che i livelli più alti di ansia sono predetti in modo indipendente dalla componente Tensione ($\beta=0,32$; CI=0,13-0,52; $p=0,003$) e dalla componente Demoralizzazione ($\beta=0,22$; CI=0,04-0,44; $p=0,046$) del SVS e da Zung-D ($\beta=0,09$; CI=0,05-0,1; $p<0,001$), mentre le classi più alte di depressione sono predette in modo indipendente dal SVS totale ($\beta=0,17$; CI=0,03-0,30; $p=0,012$), dalla sottocomponente Demoralizzazione ($\beta=0,22$; CI=0,01-0,43; $p=0,038$), da un più basso RS assoluto ($\beta=-0,083$; CI=-0,1-0,06; $p<0,001$) e da Zung-A ($\beta=0,11$; CI=0,06-0,15; $p<0,001$). In entrambi i casi, la diagnosi non è associata a un rischio più elevato di alti livelli di ansia e depressione.

Conclusioni. A causa del lockdown da COVID-19, i pazienti reumatici hanno sviluppato un'alta frequenza e una grande variabilità di sintomi da ansia e depressione, che dovrebbero essere oggetto di una valutazione specialistica. I pazienti con CTD, SSJ e FM sono i più sensibili allo sviluppo di ansia, depressione e vulnerabilità allo stress. La tecnologia digitale, tramite la somministrazione di scale psicometriche, rappresenta uno strumento utile per valutare i pazienti reumatici a rischio e di identificare quelli con livelli più elevati di ansia e depressione.

Keywords: *Tecnologia digitale, Disturbi dell'umore, COVID-19.*

QUESTIONARIO SULLA RISPOSTA ALLO STRESS NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA AI TEMPI DELLA PANDEMIA DA COVID-19

P260

D. Mohammad Reza Beigi, G. Pellegrino, C. Angelelli, K. Stefanantoni, F. Conti, V. Riccieri

Università Sapienza di Roma, Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, Roma

Il distanziamento sociale secondario alla pandemia da COVID-19 ha avuto pesanti ripercussioni sulla vita quotidiana della popolazione generale, come dimostrato da recenti studi su casistiche cinesi, in cui è emersa un'elevata presenza di sintomi da disturbo post traumatico da stress (DPTS). I pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc), patologia cronica che richiede un attento follow-up, rappresentano dei soggetti "fragili", sui quali lo stress da confinamento sociale potrebbe avere maggiori ripercussioni.

Scopo del lavoro. Valutare l'impatto psicologico del confinamento durante la pandemia da COVID-19 nei pazienti con SSc.

Materiali e Metodi. È stato condotto uno studio caso-controllo su una popolazione di 57 pazienti affetti da ScS secondo i criteri ACR/EULAR 2013 e su un gruppo di controllo di 57 soggetti sani, appaiati per sesso. Nel periodo di lockdown italiano, ad entrambe le popolazioni, è stato somministrato telematicamente il questionario "Impact of Event Scale Revised" (IES-R), in cui un punteggio ≥ 33 rappresentava un cut-off per probabile diagnosi di DPTS. È stata poi condotta un'analisi multivariata riguardo ai possibili fattori influenzanti il punteggio IES-R nei pazienti con SSc, quali età, numero di persone conviventi, numero di uscite settimanali.

Risultati. La popolazione in esame era formata da 114 soggetti, di cui 57 affetti da SSc (F:M 46:7; età media \pm DS 59 \pm 12.8) e 57 soggetti sani (F:M 46:7; età media \pm DS 51 \pm 8.7). Nel gruppo di pazienti con ScS abbiamo riscontrato un numero statisticamente maggiore di casi con punteggio al test IES-R

≥ 33 rispetto ai controlli (26/45.6% vs 13/22.8%; valore mediano [interquartili] 31[19.5; 42.5] vs 24 [15.5;32]; p-value 0.046). All'analisi multivariata eseguita sui pazienti con SSc considerando come variabile dipendente un punteggio IES-R ≥ 33 è emersa un'associazione statisticamente significativa con l'età (p 0.025) e con un minor numero di uscite settimanali (p 0.002). Quest'ultimo dato correlava negativamente nei pazienti con SSc (r-0.267, p-value 0.004), i quali hanno effettuato un numero significativamente inferiore di uscite rispetto ai controlli sani (p 0.0002).

Discussione. Dai nostri dati emerge come il lockdown secondario alla pandemia da COVID-19 in Italia abbia avuto un impatto maggiore sull'insorgenza di DPTS nei pazienti con SSc rispetto alla popolazione generale. Ciò sembra essere influenzato dall'età e dal minore numero di uscite. Riguardo al primo dato è necessario considerare come i pazienti più anziani tendono a reagire peggio ad eventi stressanti e a soffrire maggiormente di deflessione dell'umore. Il minor numero di uscite dei pazienti con ScS potrebbe dipendere dalla loro condizione clinica e da una maggiore preoccupazione riguardo al proprio stato di salute. Tali risultati rafforzano quanto recentemente raccomandato dalla World Scleroderma Foundation circa l'attenzione alla fragilità psicologica dei pazienti con SSc. Da qui la necessità da parte del reumatologo di trovare degli strumenti di supporto psicologico adeguati in un momento di tale difficoltà.

Keywords: Sclerosi sistemica, COVID-19, Impatto psicologico.

IMPATTO DELL'INTERRUZIONE DEL TRATTAMENTO PERIODICO CON ILOPROST DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-COV-2 IN PAZIENTI SCLERODERMICI P261

L. Gigante¹, E. De Lorenzis^{1,2}, G. Natalello¹, L. Verardi¹, E. Gremese¹, S.L. Bosello¹

¹Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Dottorato in Medicina Biomolecolare, XXXV Ciclo - Università di Verona

Background. La somministrazione di Iloprost è raccomandata nel trattamento delle manifestazioni vascolari secondarie a sclerosi sistemica (SSc). Al momento non sono presenti in letteratura dati sufficienti per definire lo schema di trattamento più efficace, che quindi può variare in base all'esperienza e alle disponibilità dei singoli centri. La pandemia di SARS-CoV-2 ha imposto in Italia una riorganizzazione delle normali attività assistenziali ospedaliere, con sospensione temporanea di molte prestazioni infusionali. Obiettivo dello studio è valutare l'impatto della sospensione della terapia con Iloprost sulle manifestazioni vascolari acrali in una coorte di pazienti affetti da SSc in trattamento periodico regolare.

Metodi. Sono stati intervistati 50 pazienti con SSc in terapia con Iloprost (infusione con 1-2 ng/kg/min per 6 ore ogni 4 settimane) e che avevano saltato almeno una infusione a causa della pandemia di SARS-CoV-2. L'intensità e la frequenza del fenomeno di Raynaud (fdR) su scala numerica (0-10) e la recidiva o comparsa di ulcere sono state registrate nella settimana successiva all'ultima infusione effettuata come da programma e nella settimana successiva alla prima infusione non effettuata a causa delle restrizioni imposte dalla pandemia.

Risultati. Dei cinquanta pazienti intervistati (femmine 90.0%, età 54.9±13.4 anni, durata malattia 11.3±6.7 anni, variante cutanea diffusa 28.0%, ulcere acrali 52.0%, anti-centromero 26.0%, anti-Scl70 36.0%), il 22.0% e il 26.0% riportavano rispettivamente un peggioramento della frequenza e dell'intensità del fdR e il 18.0% un peggioramento delle ulcere acrali. I pazienti intervistati riferivano su scala numerica una inten-

sità globalmente peggiore (5.2±2.3 vs 4.6±2.1, p=.007), ma una frequenza paragonabile (5.0±2.4 vs 4.5±2.3, p=.069) del fdR nella settimana successiva alla mancata somministrazione, rispetto alla settimana successiva all'ultima somministrazione come da schema. I pazienti in trattamento per disturbo ansioso-depressivo riportavano più frequentemente un peggioramento di intensità del fdR (45.5% vs 15.4%, p=.033). Non vi erano differenze significative nella variazione di intensità e frequenza del fdR in relazione a età, sesso, caratteristiche di malattia, reperti capillaroscopici e terapia con acido acetilsalicilico a basso dosaggio, bosentan o calcio-antagonista diidropiridinico. I pazienti con pattern capillaroscopico attivo o late riferivano più frequentemente recidiva o comparsa di ulcere digitali (29%) rispetto ai pazienti con pattern early (0%) (p=.007). Il 52.0% dei pazienti giudicavano globalmente inferiore la propria esposizione al freddo durante il periodo di restrizioni imposte durante la pandemia SARS-CoV-2.

Conclusioni. I dati raccolti mostrano un peggioramento significativo dell'intensità del fdR percepito dal paziente nel corso della settimana successiva la mancata somministrazione di Iloprost con schema di trattamento quadrisettimanale. I nostri dati suggeriscono che periodi tra le somministrazioni superiori ai 30 giorni - soprattutto nella stagione invernale - potrebbero comportare un controllo subottimale dei sintomi acrali nei pazienti sclerodermici.

Keywords: Iloprost, Sospensione terapia, Sintomi acrali.

IMPATTO DELL'EMERGENZA SANITARIA COVID-19 NEI PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA IN TERAPIA CON INFUSIONI PERIODICHE DI PROSTANOIDI: LA TELEMEDICINA COME STRUMENTO DI CONTINUITÀ ASSISTENZIALE P262

F. Crisafulli¹, S. Zingarelli², M.G. Lazzaroni³, M. Rossi⁴, P. Airò², A. Tincani³, F. Franceschini³

¹U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia, Università degli Studi di Brescia e Pavia, Brescia;

²U.O. Reumatologia Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili di Brescia; ³U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili e Università di Brescia; ⁴U.O. Medicina Generale, ASST Spedali Civili di Brescia

Scopo del lavoro. La pandemia da SARS-CoV-2 ha determinato grande difficoltà nella gestione delle malattie reumatologiche croniche. Abbiamo analizzato l'impatto dell'emergenza sanitaria su pazienti con Sclerosi Sistemica (SSc) trattati con prostanoidi.

Materiali e Metodi. Malgrado la collocazione in un'area in cui l'epidemia è stata particolarmente violenta, l'attività di terapia infusionale con prostanoidi è stata garantita attuando le opportune misure precauzionali. Sono stati raccolti i dati dei pazienti con SSc afferenti a febbraio 2020; tra marzo-maggio 2020 i pazienti sono stati contattati telefonicamente. Le ulcere digitali sono state valutate utilizzando lo score DUCAS1.

Risultati. 64 pazienti con SSc afferivano al nostro Ospedale per terapia con prostanoidi ev (61 Iloprost, 3 Alprostadil; femmine 59 (92%); età mediana 64 anni [25°-75°percentile: 56-73]; durata di malattia: 12 anni [7-22]; subset cutaneo: diffuso 30 (46%); anticorpi: anti-Topo I: 33 (52%), anti-centromero: 21 (33%), anti-RNA polimerasi III: 4 (6%); altri: 6 (9%).

Nel periodo febbraio-maggio 2020, in 47 casi (73%) non è stata eseguita almeno una delle somministrazioni previste (gruppo 1): in 43 (91%) per timore dei pazienti e/o difficoltà logistiche; in 2 per infezione da SARS-CoV-2; in 2 per altra malattia intercorrente. L'interruzione media è stata di 2.4 mesi (DS 0.84). Lo score DUCAS non era significativamente diverso dal gruppo che aveva proseguito la terapia (gruppo 2; p=0.09 Mann-Whitney test).

12 su 63 pazienti valutabili (19%) hanno avuto nuove ulcere ischemiche (osservate direttamente o tramite immagini inviate per via informatica) nell'intervallo considerato; il dato era sovrapponibile tra gruppo 1 (9/46; 20%) e 2 (3/17; 18%), tuttavia nel gruppo 1 l'indice DUCAS aumentava leggermente,

ma in modo significativo, per poi diminuire una volta ripresa la terapia (Tabella I).

In un caso, dopo infezione da SARS-CoV-2, si è reso necessario un intervento di regolarizzazione dell'apice di un dito della mano (paziente con ulcere digitali multiple, già in terapia con Iloprost e Bosentan). Un paziente di 85 anni con multiple comorbidità è deceduto per complicanze legate all'infezione da SARS-CoV-2.

Conclusioni. Malgrado l'attività di terapia infusionale non sia stata sospesa dal nostro centro durante l'emergenza sanitaria da COVID-19, la maggioranza dei pazienti SSc ha brevemente interrotto la terapia con prostanoidi ev, senza aumento del numero di nuove ulcere ma con un lieve incremento della loro gravità, a riprova della necessità di continuità terapeutica. L'utilizzo dello score DUCAS si è rivelato molto utile; la telemedicina ha consentito un management che, anche se non ottimale, ha potuto essere adattato alle esigenze del singolo paziente durante il periodo di crisi. L'infezione da SARS-CoV-2 ha avuto gravi conseguenze nei due pazienti che l'hanno contratta.

Ringraziamenti

Si ringrazia l'associazione GILS per il supporto all'equipe multidisciplinare del nostro centro per la gestione delle ulcere digitali nei pazienti SSc.

Bibliografia

1. Bruni C, et al. J Rheumatol. 2019; 46: 603-608.

Keywords: COVID-19, DUCAS, Prostanoidi.

Tabella I - Indice DUCAS (media [10°-90° percentile]) a febbraio/pre-sospensione (T1). Post-sospensione (T2) e all'ultima valutazione (T3).

	T1	T2	T3	p T1-T2*	p T2-T3*	p T1-T3*
Pazienti che hanno sospeso (gruppo 1)	0 [0-1]	0 [0-3.7]	0 [0-1]	0.012	0.004	0.75
Pazienti che non hanno sospeso (gruppo 2)	0 [0-3.8]	NV	0 [0-2]	NV	NV	0.07
Pazienti totali	0 [0-2]	NV	0 [0-1]	NV	NV	0.48

NV: non valutabile; *paired sign test

L'IMPATTO DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN UNA COORTE PAZIENTI CON MALATTIE AUTOIMMUNI SISTEMICHE

P263

D. Zucchi, A. Figliomeni, G. Governato, M. Di Battista, C. Cardelli, G. Fulvio, F. Trentin, R. Talarico, C. Tani, M. Mosca
 Università di Pisa

Scopo del lavoro. Valutare l'incidenza e l'impatto dell'infezione da SARS-CoV-2 in una coorte di pazienti affetti da malattie autoimmuni sistemiche seguiti presso un unico centro.

Materiali e Metodi. Per questo studio sono stati reclutati 1.005 pazienti ed i dati raccolti si riferiscono al periodo compreso tra il primo febbraio ed il 12 giugno 2020. Abbiamo indagato per ogni paziente: dati demografici, diagnosi reumatologica, terapia assunta, eventuale risultato di tamponi e/o test sierologici, contatti con pazienti accertati positivi, eventuale sospensione della terapia, casi di riacutizzazione di malattia e necessità di posticipare una o più visite a causa dell'emergenza COVID; nei casi di accertata infezione da SARS-CoV-2 sono stati raccolti i dati dell'eventuale ricovero e della terapia specifica.

Risultati. Le caratteristiche della coorte sono riportate nella tabella 1. Nella nostra coorte sono risultati affetti da SARS-CoV2 12 pazienti (1.2%) e tra essi 5 casi (41.7%) hanno richiesto cure in ambiente ospedaliero. Tra essi, 6 pazienti (50%) hanno presentato sintomi respiratori, 7 febbre (58.3%), 6 sintomi gastrointestinali (50%) e 6 altri tipi di sintomi tra cui anosmia e/o disgeusia (50%); 3 pazienti (25%) sono risultati asintomatici. I pazienti risultati positivi presentavano diagnosi di lupus eritematoso sistemico (n=5; 3.4% degli intervistati con tale patologia), sindrome di Sjögren (n=2; 1.6% degli intervistati con tale patologia), sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi (n=2; 6.5% degli intervistati con tale patologia), artrite reumatoide (n=1; 0.6% degli intervistati con tale patologia), miopatia infiammatoria idiopatica (n=1; 2.2% degli intervistati con tale patologia) e vasculite sistemica (n=1; 2.0% degli intervistati con tale patologia).

Nei pazienti con accertata infezione da SARS-CoV-2 è stata evidenziata una più frequente assunzione di terapia steroidea ($p=0.016$), mentre non sono state riscontrate differenze significative per quanto riguarda l'assunzione di uno o più "disease-modifying antirheumatic drug" (DMARD) o della combinazione DMARD/terapia steroidea. Inoltre, non è stata riscontrata una correlazione con l'età dei pazienti. Il 9% dei pazienti intervistati ha sospeso la terapia reumatologica nel periodo considerato, ed il 10.5% ha presentato una riacutizzazione di malattia, senza che vi fosse correlazione tra queste variabili.

Conclusioni. L'incidenza di infezione da SARS-CoV-2 nella nostra coorte è risultata maggiore rispetto a quella evidenziata in Italia e ricavabile dai dati forniti dal ministero della salute

Tabella 1 - Caratteristiche della coorte.

Donne	810 (80.6%)
Età media (anni)	58.2±14.9
Terapia	Numero pazienti (%)
Glucocorticoidi	340 (33.8%)
Dose mediana di steroide (6-metil prednisolone)	4 mg/die
Idrossiclorochina	445 (44.3%)
csDMARDs	314 (31.2%)
tsDMARDs	9 (0.9%)
bDMARDs	222 (22.1%)
Glucocorticoidi + DMARD	84 (8.4%)
Almeno due tipi di DMARD	83 (8.3%)
Diagnosi	Numero pazienti (%)
Artrite reumatoide	181 (18.0%)
Lupus eritematoso sistemico	147 (14.6%)
Sindrome di Sjögren	126 (12.5%)
Sclerosi sistemica	120 (11.9%)
Spondiloartrite	117 (11.6%)
Connettivite indifferenziata	103 (10.3%)
Malattia di Behcet	52 (5.2%)
Vasculite sistemica	51 (5.1%)
Miopatia infiammatoria idiopatica	45 (4.5%)
Sindrome overlap	24 (2.4%)
Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi	31 (3.1%)
Connettivite mista	6 (1.0%)
Malattia di Still	2 (0.2%)

te (http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_notizie_4885_0_file.pdf) (1.2% vs 0.4%), ed abbiamo riscontrato una maggior tendenza nei pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico.

Keywords: COVID 19, Malattie autoimmuni sistemiche, Infezione.

FOLLOW-UP E CONTINUITÀ TERAPEUTICA IN PAZIENTI CON SCLEROSI SISTEMICA DURANTE LA PANDEMIA DA SARS COVID-2 NEL DAY HOSPITAL DI REUMATOLOGIA DEL G.O.M. DI REGGIO CALABRIA

P264

G. Pagano Mariano¹, M. Cuzzola², R. Caminiti³, M. Caminiti¹

¹U.O.S.D. Reumatologia - G.O.M., Reggio Calabria; ²U.O.C. Microbiologia e Virologia - G.O.M., Reggio Calabria;

³Clinica Reumatologica Madonna dello Scoglio, Cotronei

Scopo del lavoro. La pandemia globale SARS-COVID-19 ha improvvisamente cambiato la nostra pratica medica indipendentemente dalla nostra specialità. In questo periodo, la presa in carico dei pazienti con Sclerosi Sistemica, in cui l'infezione virale SARS-COVID può avere gravi ripercussioni sulla funzionalità polmonare già compromessa, ha subito una brusca battuta d'arresto, mettendo a serio rischio la continuità terapeutica dei pazienti. L'obiettivo del lavoro è quello di condividere la nostra esperienza di riorganizzazione e gestione del Day-Hospital di Reumatologia utile a garantire la continuità del trattamento e il follow-up dei pazienti con sclerosi sistemica durante la pandemia da COVID-19.

Metodi. Gli autori hanno riorganizzato, in accordo con le raccomandazioni regionali, la gestione dei pazienti sclerodermici in carico presso il reparto di Reumatologia durante la pandemia da COVID-19 a partire da Marzo 2020. Sono stati eseguiti all'interno del reparto di Reumatologia i tamponi rinofaringei per la ricerca dell'RNA virale del SARS-COVID-2 con l'obiettivo di identificare i pazienti positivi asintomatici.

Risultati. Su un totale di 120 pazienti con Sclerosi Sistemica, 8 M - 112 F, con una durata media di malattia da 15 anni a 6 mesi, 90 hanno proseguito il regolare accesso al reparto di Reumatologia durante il periodo di lockdown per la pandemia da COVID-19, per eseguire la terapia infusione con Iloprost. Tutti i 90 pazienti sono stati sottoposti a tampone rinofaringeo per la diagnosi di COVID-19 e tutti (90/90) hanno dato esito negativo. Il 40% dei pazienti presentava interstiziopatia, 2 pazienti ulcere cutanee in fase attiva. I pazienti

ricevano le seguenti terapie: iloprost (90/120), idrossiclorochina (95/120), bosentan (35/120). I farmaci vasoattivi comunemente impiegati includevano: cilostazolo, aminafone e acido acetil-salicilico (ASA). L'accesso al reparto prevedeva l'utilizzo di Dispositivi di Protezione Individuale, un flusso unidirezionale negli spazi comuni e, negli spazi adibiti alla somministrazione della terapia, i pazienti venivano accolti in un numero massimo di 2 in ogni locale adibito al day hospital, per un totale di 8 pazienti al giorno, in modo da garantire un adeguato distanziamento. La sanificazione dei locali avveniva al termine di ogni visita e di somministrazione della terapia. La disponibilità di dispositivi a siringa portatili (es. Infonde) hanno migliorato la gestione della terapia infusione ospedaliera con iloprost consentendo di ottimizzare gli spazi a disposizione e garantendo il distanziamento tra i pazienti. Nessuno dei pazienti ha manifestato recidive di ulcere cutanee, aggravamento dell'interstiziopatia o ipertensione polmonare.

Conclusioni. L'esecuzione dei tamponi per la ricerca del COVID-19, congiuntamente alla riorganizzazione del reparto di Reumatologia hanno consentito di proseguire in sicurezza il trattamento e il follow-up dei pazienti con sclerosi sistemica, nonostante presentassero una elevata prevalenza di interstiziopatia. La pompa a siringa portatile Infonde può rappresentare uno strumento utile per la gestione degli spazi e per garantire il distanziamento all'interno del Day-Hospital.

Keywords: Sclerosi sistemica, SARS-COVID-2, Terapia.

IL DOLORE ARTROSIKO DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-COV2: INFLUENZA DI STRESS E FARMACI ANSIOLITICI E ANTIDEPRESSIVI

P265

G. Cincinelli¹, O. De Lucia², F. Ingegnoli^{1,2}, A. Murgo², F. Orsini¹, G. Armentaro¹, R. Di Taranto¹, E. Cumbo¹, G. Marano¹, P. Boracchi¹, R. Caporali^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ²Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. L'artrosi rappresenta una delle principali cause di dolore e disabilità nella popolazione generale. I meccanismi nocicettivi alla base della sintomatologia sono complessi e determinati in parte da alterazioni strutturali e in parte da processi di sensibilizzazione nervosa sia centrali che periferici. Ad oggi non è noto se esistano sottogruppi di pazienti in cui un meccanismo di dolore sia preponderante sugli altri. Nonostante le terapie antalgiche disponibili siano numerose, il controllo del dolore non sempre risulta efficace e diversi fattori, tra cui lo stress, possono variare la percezione del dolore. Lo scopo del nostro lavoro è quello di analizzare come la quarantena imposta dalla pandemia da Sars-Cov2 abbia influito sulla percezione del dolore in pazienti artrosici e se l'assunzione di farmaci ansiolitici e/o antidepressivi abbia influenzato la sintomatologia dolorosa.

Materiali e Metodi. Sono stati valutati soggetti adulti affetti da artrosi in differenti sedi articolari, primaria o secondaria a malattia reumatica infiammatoria. Previo consenso, ai pazienti è stato sottoposto un questionario ad hoc dove sono stati registrati i dati demografici, la sede dell'artrosi, la presenza di comorbidità, la terapia farmacologica assunta, la variazione della VAS dolore (0-100 mm) riferita all'articolazione target tra la fase pre-quarantena e il periodo di quarantena. È stato inoltre valutato il grado di stress percepito tramite un questionario validato (Perceived Stress Scale (PSS)).

Risultati. Abbiamo arruolato 74 pazienti (età mediana 69.8 anni). I pazienti che assumevano farmaci ansiolitici, antide-

pressivi, ansiolitici o antidepressivi erano rispettivamente 14/74 (19%), 7/74 (9%), 19/74 (26%). Gli score PSS Low (score 0-13), Med (score 14-26), High (score 27-40) si registravano in 34/74 (46%), 36/74 (49%), 4/74 (5%) pazienti rispettivamente. La media dei valori di VAS appena precedente alla quarantena (VAS basale) e durante la quarantena era di 39.7 mm e 45.1 mm rispettivamente, con una variazione di +5.3 mm (incremento percentuale del 41.4%, $p=0.02$). Tra i pazienti con VAS basale minore di 40 mm (30/74, 40.5%), l'80% non assumeva farmaci ansiolitici o antidepressivi e registrava un incremento di VAS pari a 0 a prescindere dallo score PSS. I pazienti con VAS minore di 40 mm, assunzione di farmaci ansiolitici/antidepressivi e uno score PSS Med/High erano 5/30 (16.7%) e mostravano una mediana di incremento VAS di 20 mm (66.7%). Tra i pazienti con VAS basale superiore a 40 mm non si registravano variazioni di VAS a prescindere dall'assunzione o meno di ansiolitici/antidepressivi e dallo score PSS.

Conclusioni. L'impatto della quarantena sulla sintomatologia dolorosa è stato maggiore nei pazienti con VAS basale più bassa, che assumono ansiolitici o antidepressivi e con stress percepito maggiore. Solo in questo sottogruppo di pazienti è stato registrato un incremento di VAS superiore o vicino alle soglie per la minima differenza clinicamente significativa (MCID) riportate in letteratura.

Keywords: Artrosi, COVID-19, Dolore.

ANDAMENTO DEL DOLORE OSTEOARTROSICO DURANTE IL LOCKDOWN IN SEGUITO A PANDEMIA DA COVID-19

P266

F. Orsini¹, G. Cincinelli¹, R. Di Taranto¹, G. Armentaro¹, E. Cumbo¹, O. De Lucia², A. Murgo², F. Ingegnoli^{1,2}, G. Marano¹, P. Boracchi¹, R. Caporali^{1,2}

¹Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano; ²Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Pini-CTO, Milano

Scopo del lavoro. Il dolore artrosico non correla unicamente col grado di degenerazione articolare ma è influenzato da molteplici fattori di tipo ambientale, psicologico o costituzionale; stessi fattori che risentono delle condizioni sociali imposte dal lockdown decretato a marzo 2020 in seguito alla diffusione della pandemia da Covid-19.

Lo scopo del lavoro è stato quello di valutare la variazione del dolore articolare (utilizzando scala VAS dolore) in seguito alla modifica dello stile di vita imposto dalla quarantena; di definire il contributo della variazione dello svolgimento dell'attività fisica e della variazione del peso corporeo nella variazione della VAS dolore; e di valutare i livelli di stress percepito dal paziente artrosico tramite Perceived Stress Scale (PSS).

Materiali e Metodi. Sono stati reclutati pazienti con diagnosi di osteoartrosi di età superiore ai 18 anni a cui è stato chiesto di rispondere, previo consenso, ad un questionario. Sono stati registrati i dati demografici, la variazione durante il periodo di lockdown della VAS dolore della sede artrosica (0-100), del peso corporeo, del grado di attività fisica settimanale definita come: assente 0 h; lieve 1-5 h; moderata 6-10 h; intensa >10 h. È stato registrato infine lo stress percepito nello stesso periodo utilizzando PSS. Questa scala consente di classificare il livello di stress percepito in due classi: basso (0-13), moderato-alto (14-40).

Risultati. 74 pazienti sono stati suddivisi in due gruppi sulla

base della VAS dolore pre-lockdown in pazienti con VAS lieve <40 (n=30) e moderata-severa >40 (n=44). La mediana dell'età è stata di 63 anni nel gruppo con VAS <40 e 73 nel gruppo con VAS >40. Nel gruppo di soggetti con VAS <40 sono stati riscontrati: un incremento medio di dolore pari a 1.36 punti, un incremento medio di peso di 0.63 kg, e una riduzione media di 6.4 ore di attività fisica settimanale. L'ultima variazione risulta statisticamente significativa (p<0.0001). Risultati analoghi sono stati ottenuti nel gruppo con VAS >40, con incremento medio di dolore pari a 2.62 punti, incremento medio di peso di 0.35 kg ed una riduzione media di 3.15 ore di attività fisica (p<0.0001). Nel 43% dei pazienti con VAS <40 lo stress percepito è stato basso vs 57% moderato-severo; nel gruppo con VAS >40 nel 47% è stato basso vs 53% moderato-severo.

Conclusioni. Non è stata riscontrata nei due gruppi analizzati una significativa relazione ed incremento di VAS dolore con le variabili considerate; concludendo che i cambiamenti dello stile di vita imposti dal periodo limitato di lockdown non sembrano aver influito negativamente sul dolore artrosico che ha subito solo un minimo peggioramento non clinicamente significativo. È tuttavia stata riscontrata una significativa riduzione dell'attività fisica, che potrebbe impattare negativamente sull'evoluzione della patologia

Keywords: Osteoartrosi, Dolore, Lockdown.

ANALISI DELLO STRESS PERCEPITO DAI PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE PER LA PANDEMIA DA COVID-19: DATI PRELIMINARI

P267

R. Di Taranto¹, E. Cumbo¹, G. Cincinelli¹, G. Armentaro¹, F. Orsini¹, M. Buoli¹, O. De Lucia², F. Ingegnoli¹, A. Murgo², R. Caporali¹

¹Università degli Studi di Milano; ²ASST-Pini-CTO, Milano

Scopo. Le malattie reumatologiche rappresentano un gruppo eterogeneo di patologie infiammatorie sistemiche ad andamento cronico-ricidivante, con un notevole impatto sul versante psicologico, associandosi frequentemente a sintomi d'ansia e depressivi. La pandemia COVID-19 e le misure attuate per mitigarne la diffusione hanno avuto un forte impatto sul benessere psichico della popolazione. Al momento, non esistono dati sull'entità dello stress percepito dai malati reumatici.

L'obiettivo dello studio è valutare il livello di stress percepito dai pazienti reumatologici utilizzando un questionario specifico.

Materiali e Metodi. I pazienti con malattie reumatiche sono stati invitati a partecipare al progetto INSIEME (Impatto psicologico della pandemia da coronavirus COVID-19 nei pazienti con malattie reumatiche). Questo studio, distribuito da ALOMAR (Associazione Lombarda malati Reumatici), prevede la compilazione anonima online di questionari per valutare l'impatto psicologico del COVID-19. In particolare, abbiamo analizzato i dati riguardanti la Scala per lo Stress Percepito (PSS-Sheldon Cohen). La scala si compone di 10 domande sul livello di stress percepito nell'ultimo mese, con un punteggio da 0=mai a 4=molto spesso. Questa scala consente di classificare il livello di stress percepito in tre classi: basso (0-13), moderato (14-26) e alto (27-40).

Risultati. I dati preliminari acquisiti si riferiscono ad un totale di 235 partecipanti (202 femmine e 33 maschi) con una età mediana di 54 anni: di questi, 4 hanno dichiarato di avere

avuto con certezza un'infezione da COVID19, 31 un'infezione probabile (sintomatologia senza aver eseguito il tampone), 210 sono residenti in Lombardia. I pazienti sono stati suddivisi in gruppi per patologia (Artriti: 172, Connettiviti: 53, Altro: 10). Sul totale dei 235 partecipanti 59 (25%) ricadevano nel gruppo a basso stress percepito, 127 (54%) in quello a stress moderato e quarantanove (21%) in quello ad alto stress. Relativamente al gruppo 'Artriti' la media era 19.34, 46 pazienti (27%) rientravano nella classe 'low', 85 (49%) in classe 'mid' e quarantuno (24%) nel gruppo 'high'. In merito ai pazienti affetti da connettiviti la media era 20.8, i partecipanti si ripartivano nei tre gruppi rispettivamente in nove (17%), 34 (64%) e dieci (19%). Infine, 51 pazienti erano affetti da fibromialgia, primaria o secondaria (media 23.15), ripartiti come segue: sette (14%) rientravano nel gruppo 'low', 24 (47%) in quello 'mid' e venti (39%) in quello 'high'.

Conclusioni. Dai risultati ottenuti si può evidenziare che nei pazienti reumatici lo stress percepito per la pandemia è maggiore rispetto alla popolazione generale (media 12.8). In particolare, oltre il 73% ricadeva nei gruppi 'mid' e 'high' di stress percepito. Nei pazienti con connettiviti e fibromialgia la somma di coloro che rientravano nei gruppi di stress moderato-alto raggiungeva l'83% e l'84%, rispettivamente; inoltre, per quest'ultima casistica, la percentuale di coloro che sono ricaduti nel gruppo 'high' era pari al 39%.

Keywords: Stress, COVID-19, Malattie reumatiche.

STUDIO SULL'IMPATTO PSICOLOGICO DELLA PANDEMIA DA COVID-19 NEI PAZIENTI CON ARTRITI INFIAMMATORIE: DATI PRELIMINARI

P268

E. Cumbo, F. Ingegnoli, R. Di Taranto, M. Buoli, G. Armentaro, O. De Lucia, F. Orsini, G. Cincinelli, A. Murgo, R. Caporali

¹Università degli Studi di Milano; ASST-Pini-CTO, Milano

Introduzione. Le misure attuate per mitigare la diffusione del COVID-19 come il lockdown e il distanziamento sociale hanno avuto un impatto psicologico importante sulla popolazione. Questi aspetti, associati alla temporanea riorganizzazione delle unità di reumatologia, hanno sicuramente avuto un impatto psicologico anche sui pazienti con artriti infiammatorie, nei quali la frequenza dei sintomi ansioso/depressivo è maggiore che nella popolazione generale. Al momento non ci sono dati disponibili sull'entità dell'impatto psicologico su questi pazienti. Lo scopo di questo studio è di valutare il livello dell'impatto psicologico della pandemia da SARS-Cov2 nei pazienti con artriti infiammatorie mediante un questionario specifico.

Metodi. I pazienti con malattie reumatiche sono stati invitati a partecipare al progetto INSIEME (Impatto psicologico della pandemia da coronavirus COVID-19 nei pazienti con malattie reumatiche). Questo studio, distribuito da ALOMAR (Associazione Lombarda malati Reumatici), prevede la compilazione anonima online di questionari per valutare l'impatto psicologico del COVID-19. In particolare, abbiamo analizzato i dati riguardanti la scala d'impatto dell'evento rivista (IES-R), costituita da 22 domande con un punteggio da 0 (=per niente) a 4 (=estremamente). Vengono identificate 3 sottoscale: "evitamento", "intrusività" e "ipervigilanza". La somma dei punteggi complessivi superiore a 33 corrisponde a un probabile

disturbo post-traumatico da stress (PTSD). Per ogni sottoscala abbiamo considerato un punteggio arbitrario $>2/3$ del totale per identificare i pazienti che hanno subito un maggior impatto psicologico.

Risultati. I dati preliminari si riferiscono a un totale di 170 pazienti (118 con artrite reumatoide, 32 con artropatia psoriasica e 20 spondilite), 138 femmine e 32 maschi, con una età mediana di 54 anni. Di questi: 2 hanno dichiarato di avere avuto con certezza un'infezione da SARS-CoV2, 20 un'infezione probabile (sintomatologia senza aver eseguito il tampone); 156 sono residenti in Lombardia. 70 pazienti (41%) hanno evidenziato un punteggio >33 compatibile con un verosimile PTSD. Un punteggio maggiore del limite considerato era presente nelle sottoscale di evitamento, intrusività e ipervigilanza rispettivamente in 18 (10%), 18 (10%) e 28 (16%).

Conclusioni. Nei pazienti con artriti infiammatorie è stato osservato un importante impatto psicologico legato alla pandemia da COVID-19 è stato osservato nei pazienti con artriti infiammatorie. Oltre il 40% dei pazienti ha evidenziato un probabile PTSD. In particolare, i sintomi associati all'ipervigilanza sembrano essere quelli maggiormente rappresentati dall'inizio della pandemia COVID-19.

Keywords: PTSD, Artriti, COVID-19.

STRESS PERCEPITO DAGLI HEALTH WORKERS DURANTE LA PANDEMIA DA COVID: IL CASO DELLA REUMATOLOGIA MILANESE**P269****G. Armentaro¹, E. Cumbo¹, G. Cincinelli¹, F. Orsini¹, R. Di Taranto¹, M. Buoli¹, O. De Lucia², F. Ingegnoli¹, A. Murgo², R. Caporali¹**¹Università degli Studi di Milano; ²ASST-Pini-CTO, Milano

Introduzione. I reumatologi si confrontano quotidianamente con pazienti affetti da malattie reumatiche molto eterogenee con un forte impatto sul versante psicologico e con frequenti stati di ansia e sintomi depressivi, non sempre di facile gestione emotiva. La pandemia da COVID-19, le misure attuate per mitigarne la diffusione ed il cambiamento repentino e inaspettato della modalità e spesso del tipo di occupazione assistenziale hanno avuto un impatto importante sui livelli di stress degli operatori. Al momento, non ci sono dati sull'entità dello stress percepito dagli specialisti reumatologi.

Lo scopo del nostro studio è di valutare il livello di stress percepito dal personale medico che si occupa di malattie reumatiche, dell'Istituto Gaetano Pini, utilizzando un questionario specifico.

Metodi. Lo studio prevede la compilazione di un questionario anonimo per valutare l'impatto psicologico della pandemia sugli specialisti reumatologi. In particolare, abbiamo analizzato i dati riguardanti la Scala per lo Stress Percepito (PSS- Sheldon Cohen); quest'ultima è composta da 10 domande, tutte riferite al periodo dell'ultimo mese, ad ognuna delle quali è assegnato un punteggio da 0 (=mai) a 4 (=molto spesso). Lo score finale consente di classificare il livello di stress percepito in tre classi, che sono: basso (0-13), moderato (14-26) e alto (27-40).

Risultati. Abbiamo valutato i questionari di 27 reumatologi (F

55.6%; M 44, 4%) con età media di 37.25 anni (età media F 36.4; età media M 38.33). Lo score medio del PSS è 17.62±6.8 (score medio F 17.46±6.76 score medio M 17.83±6.8). I reumatologi con età minore o uguale 35 anni hanno uno score medio di 16.61±6.8 (moderato) mentre quelli con età maggiore o uguale 36 anni hanno uno score medio di 19.66±7.12 (moderato). Il 29.6% ha uno score basso (M 62.5%; F 37.5%. età media 37 anni; età media F 34 anni; età media M 38.8 anni), il 59.3% moderato (M 31.25%; F 68.75%. età media 35.7 anni; età media M 34.8 anni; età media F 36.2 anni) e l'11.1% alto (M 66.6%; F 33.3%. età media 46 anni; età media M 46 anni, età media F 46 anni).

Conclusioni. Dalla valutazione si evince che la maggior parte dei reumatologi dell'istituto Gaetano Pini ha una percezione dello stress valutata con il PSS aumentata rispetto alla popolazione generale (media 12.8) e di grado moderato. I reumatologi maschi avevano preferenzialmente livelli di stress basso o alto, mentre le donne avevano più frequentemente livelli moderati. Sembra però esserci una percezione dello stress più elevata nei reumatologi di età maggiore. I dati, tuttavia, dovrebbero essere confermati da un campione più ampio.

Keywords: Stress, Reumatologi, Pandemia.

IL FOLLOW-UP DEI PAZIENTI CON ARTRITE REUMATOIDE AI TEMPI DEL CORONAVIRUS: L'APPORTO DECISIVO DI PATIENT REPORTED OUTCOME, TELEMONITORAGGIO E SPEDIZIONI DI FARMACI A DOMICILIO

P270

M. Chevallard¹, A. Adinolfi¹, L.M. Alvaro¹, C. Casu¹, M. Di Cicco¹, D.A. Filippini¹, M. Muscarà¹, E. Schito¹, N. Ughi¹, E. Verduci¹, L. Belloli¹, O.M. Epis¹

Unità Operativa Complessa di Reumatologia ASST Grande Ospedale Metropolitano Niguarda, Milano

Scopo dello Studio. Nel nostro centro, lo stato di salute dei pazienti con artrite reumatoide (AR) in terapia biologica è monitorato mediante visite (V) ambulatoriali e autovalutazioni (AV) eseguite dal paziente tramite compilazione di Patient Reported Outcome (PRO) sulla app IARplus, al domicilio o presso la nostra struttura. Per un più efficiente follow-up abbiamo attivato un Progetto di Telemonitoraggio (PDT), chiedendo ai pazienti di compilare le AV al domicilio ogni 15 giorni, ed inviando al domicilio il farmaco biologico in caso di bassa attività di malattia senza necessità di V ambulatoriali.

La pandemia di COroNaVirusDisease-2019 (COVID-19), dal 1/3/20, ci ha costretti a ridurre il numero di V, estendendo le spedizioni di farmaci a domicilio anche ai pazienti che non avevano aderito al PDT. Scopo di questo studio è valutare la riduzione della media giornaliera di V e AV nei pazienti con AR in terapia biologica domiciliare aderenti al PDT e non aderenti al PDT

Materiali e Metodi. Prima di ogni visita i pazienti sono stati contattati telefonicamente. In assenza di criticità, il farmaco biologico veniva inviato al domicilio senza necessità di V.

Tabella 1	n = 278
Età media (ds) [range]	59.9 (13.1) [22-90]
Genere femminile, n (%)	230/278 (82.7)
glucocorticoidi ≥ 7.5mg die equivalenti prednisonici, n (%)	23/278 (8.3)
csDMARDs, n (%)	129/278 (46.4)
Methotrexate, n (%)	94/278 (33.8)
Idrossiclorochina, n (%)	38/278 (13.67)
Altro, n (%)	9/278 (3.2)
bDMARDs, n (%)	248/278 (89.2)
TNFi, n (%)	146/278 (52.5)
Anti-IL6, n (%)	53/278 (19.1)
Abatacept, n (%)	43/278 (15.5)
Anakinra, n (%)	6/278 (2.2)
tsDMARDs, n (%)	30/278 (10.8)
Tofacitinib, n (%)	17/278 (6.1)
Baracitinib, n (%)	13/278 (4.7)
Giorni di osservazione (mesi)	115 (4)
Adesione a PDT, n (%)	111/278 (39.9)
AV totali, n	936
AV pazienti in PDT, n (%)	645 (68.9)
AV pazienti non in PDT, n (%)	291 (31.1)
AV per paziente (media)	3,4
AV per paziente in PDT (media)	5,8
AV per paziente non in PDT (media)	1,1
V totali, n	366
V pazienti in PDT, n (%)	116 (31.7)
V pazienti non in PDT, n (%)	250 (68.3)
V per paziente (media)	1,3
V per paziente in PDT (media)	1
V per paziente non in PDT (media)	1,5
csDMARDs conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; bDMARDs biological conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; tsDMARDs targeted synthetic conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; TNFi tumor necrosis factor inhibitors; PDT progetto di telemonitoraggio; AV autovalutazioni; V visite;	

Tabella 2	Gennaio e Febbraio	Marzo e Aprile	p
V giornaliera pz. Totali (media)	4,3	2,1	<0,001
AV giornaliera pz. Totali (media)	8,83	7,36	0,058
V giornaliera pz. In PDT (media)	1,53	0,53	<0,001
AV giornaliera pz. In PDT (media)	5,72	5,36	0,576
V giornaliera pz. Non in PDT (media)	2,8	1,6	0,001
AV giornaliera pz. Non in PDT (media)	3,11	2	0,002
AV autovalutazioni; V visite; pz pazienti; PDT progetto di telemonitoraggio			

Sono stati quindi raccolti i dati in merito al numero di V e AV giornalieri dal 7/1/20 al 1/3/20 (inizio dell'emergenza COVID 19) e sono state confrontate con V e AV giornaliere dal 2/3/20 al 30/4/20 mediante Test T di Student.

Risultati. Nel periodo sopraindicato abbiamo valutato 936 AV e 366 V di 278 pazienti, di cui 111 pazienti aderenti al PDT. Abbiamo osservato una riduzione significativa della media giornaliera di V nella popolazione totale (4,3 nel periodo gennaio-febbraio vs 2,1 nel periodo marzo-aprile; $p < 0,001$), in quella in PDT (1,53 vs 0,51; $p < 0,001$) e in quella non in PDT (2,8 vs 1,6; $p = 0,001$). I pazienti in PDT non hanno presentato una riduzione significativa della media giornaliera di AV (5,72 vs 5,36; $p = 0,576$) che si è osservata invece nei pazienti non in PDT (3,11 vs 2,0; $p = 0,002$).

Conclusioni. La possibilità di inviare farmaci al domicilio ha permesso di ridurre in maniera significativa il numero di V, garantendo comunque la continuità terapeutica. Purtroppo, la

riduzione delle V ha causato anche una riduzione dei dati a disposizione per il follow-up dei pazienti. In particolare nei pazienti non aderenti al PDT abbiamo osservato una riduzione significativa delle AV, in quanto eseguite preferibilmente presso la nostra struttura invece che al domicilio. Al contrario, nei pazienti aderenti al PDT, non abbiamo osservato una riduzione significativa del numero di AV, pertanto la partecipazione al PDT ha garantito una ottima compliance alla compilazione delle AV.

L'utilizzo di PRO, app di telemonitoraggio e la possibilità di spedizioni di farmaci a domicilio, permettono una gestione più efficiente dei pazienti con AR in terapia biologica domiciliare anche in un periodo con ridotte possibilità di interfaccia medico/paziente come quello determinato da COVID-19.

Keywords: *Artrite reumatoide, Telemonitoraggio, COVID-19.*

P272-P296 SESSIONE POSTER 14

COVID (2)

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

IMPACT OF HYDROXYCHLOROQUINE ON COVID-19 IN PATIENTS WITH CHRONIC INFLAMMATORY POLYARTHRITIS

P272

L. De Stefano¹, S. Bugatti^{1,2}, E.G. Favalli³, F. Bobbio Pallavicini¹, B. Xoxi¹, A. Manzo^{1,2}, M. Biggoggero³, S. Rossi¹, R. Caporali^{3,4}, C. Montecucco^{1,2}

¹Division of Rheumatology, IRCCS Policlinico San Matteo Foundation, Pavia; ²Department of Internal Medicine and Therapeutics, University of Pavia; ³Division of Clinical Rheumatology, ASST Gaetano Pini-CTO Institute, Milano; ⁴Division of Clinical Sciences & Community Health, Università degli Studi di Milano

Objectives. In light of its anti-viral, immunomodulatory and anti-thrombotic effects, hydroxychloroquine (HCQ) holds promise in the management of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19), sustained by Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus (SARS-CoV)-2. Aim of this study was to evaluate the frequency and the characteristics of SARS-CoV-2 infection in patients with immune-mediated inflammatory polyarthritis in relationship with chronic use of HCQ.

Methods. A structured telephone questionnaire was administered to patients with rheumatoid arthritis (RA) and undifferentiated arthritis (UA) followed at two Academic Arthritis Clinics in a COVID-19 endemic area (Lombardy), who had missed a scheduled visit because of the forced lock-down. Patients were consecutively recruited within 3 different groups

based on treatment with conventional synthetic disease modifying anti-rheumatic drugs (csDMARDs):

- 1) HCQ;
- 2) HCQ + another csDMARD;
- 3) a csDMARD other than HCQ.

Patients not receiving DMARDs were used as controls. The questionnaire investigated any possible contact with SARS-CoV-2 between February the 25th to June the 2nd according to the following WHO definitions: swab-confirmed; probable; asymptomatic COVID-19. Demographic and clinical characteristics were retrieved from electronic records.

Results. 790 patients consented to be interviewed (80% RA, 20% UA). Of these, 27.7% were receiving HCQ, 19.8% HCQ + another csDMARD, and 36% a csDMARD other

Figure 1 - Frequency of COVID-19.

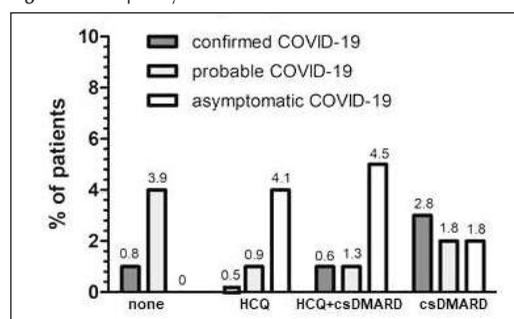


Table I - Predictors of COVID-19 according to the different definitions.

	confirmed or probable COVID-19			asymptomatic COVID-19		
	univariable analysis			univariable analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
age	0.98	0.96 to 1.00	0.08	1.00	0.97 to 1.03	0.96
female gender	1.55	0.58 to 4.19	0.38	2.34	0.68 to 8.04	0.18
current smoking	0.89	0.26 to 3.05	0.86	1.05	0.30 to 3.63	0.94
RA diagnosis	1.00	0.37 to 2.71	1.00	0.79	0.29 to 2.20	0.66
disease duration	0.99	0.99 to 1.00	0.20	1.00	0.99 to 1.01	0.67
last DAS28	1.51	0.77 to 2.94	0.23	0.74	0.24 to 2.28	0.60
PDN	1.70	0.76 to 3.79	0.19	0.98	0.41 to 2.36	0.97
HCQ	0.34	0.13 to 0.86	0.02	3.66	1.33 to 10.08	0.01
other csDMARDs	1.42	0.62 to 3.26	0.41	1.06	0.44 to 2.55	0.90
home lock-down	0.90	0.39 to 2.10	0.81	0.99	0.42 to 2.37	0.99
	bivariable analysis			bivariable analysis		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
age	0.98	0.95 to 1.00	0.05			
HCQ	0.32	0.13 to 0.81	0.02			
female gender				--	--	--
HCQ				3.66	1.33 to 10.08	0.01
PDN	1.81	0.81 to 4.05	0.15			
HCQ	0.33	0.13 to 0.83	0.02			

than HCQ. The csDMARD was methotrexate in 90.5% of the cases. 16.5% of the patients were not receiving neither HCQ nor another csDMARD due to sustained remission, temporary contraindications/intolerance. Concomitant low-dose prednisone (PDN) was taken by 43.3% of the patients. 84% of the patients were in low disease activity at the last visit (remission in 62.4%). The frequency of COVID-19 according to the different definitions stratified for the treatment group is shown in Figure 1. Collectively, patients receiving HCQ less frequently reported symptomatic SARS-Cov-2 infection, whilst more frequently remained asymptomatic despite having been in close contact with a confirmed COVID-19 case. Significant predictors of confirmed or probable COVID-19 and asymptomatic COVID-19 are shown in Table I. Younger age and therapy with PDN tended to increase the risk of symptomatic COVID-19, whilst HCQ significantly reduced risk. Specular-

ly, HCQ was the only independent predictor of asymptomatic COVID-19. Multiple bivariable models including variables with $p < 0.20$ at univariable analysis confirmed the independent protective role of HCQ.

Conclusions. Patients with non-severe, well-controlled immune-mediated inflammatory arthritis less frequently develop symptomatic SARS-CoV-2 infection in association with chronic treatment with HCQ. Our results however do not encourage the indiscriminate use of HCQ as a preventive measure for COVID-19. Indeed, the optimal duration of treatment cannot be established. Furthermore, it remains entirely possible that, in the context of more active arthritis, other more systemic rheumatic diseases, and even in the general population the positive effects of HCQ may be not confirmed.

Keywords: *Artrite reumatoide, Idrossiclorochina, COVID-19.*

BREAK OF SELF-TOLERANCE IN CONVALESCENT SARS-COV-2 PATIENTS**P273**

A. Paglionico¹, V. Varriano², B. Tolusso¹, L. Petricca¹, G. Natalello², L. Gigante², M. Sali^{3,4}, S. Perniola¹, A.M. Martone⁵, S.L. Bosello¹, M. Sanguinetti^{3,4}, F. Landi⁵, S. Alivernini^{1,2}, E. Gremese^{1,2}

¹Division of Rheumatology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ²Division of Rheumatology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ³Division of Microbiology, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma; ⁴Institute of Microbiology, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma; ⁵Institute of Internal Medicine and Geriatrics, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma

Aim of the Study. To assess the rate of development of autoantibodies in convalescent SARS-CoV-2 patients and their relation to infection clinical course.

Materials and Methods. One-hundred and nine convalescent SARS-CoV-2 patients underwent multidisciplinary assessment in a Day Hospital clinical setting. For each patient, demographic, clinical and immunological data were collected and, at study entry, autoimmune profile [antinuclear antibodies (ANAs), antibodies reacting with extractable nuclear antigens (anti-ENA), antineutrophil cytoplasmic antibodies (ANCAs), Lupus anticoagulant (LA), anticardiolipin antibodies (aCL) IgM and IgG, anti- β 2 glycoprotein I (anti- β 2GPI) IgM and IgG] was assessed by Fluorescent immunoassay. Moreover, IL-1 β , IL-6, TNF α , IL-8, IFN- α 2 and IFN γ plasma levels were assessed by ELISA (ELLA).

Results. After a mean time from hospitalization for SARS-CoV-2 infection of 53.3 \pm 0.9 days, 55(50.5%) convalescent SARS-CoV-2 patients were positive (auto-ABpos) for at least one autoantibody. In particular, 31(28.4%) were positive for LA, 12(11.0%) for IgM-RF, 8(7.3%) for ANA and 6(5.5%) for IgG-aCL whilst less than 2% showed other autoantibody

positivities (IgM-aCL, IgG-anti- β 2GPI, SSA/Ro, SSB/La, ACPA, c-ANCA, Scl70 and RNP). Convalescent male patients were more likely characterized by the development of antiphospholipid antibodies (aPL) (37.3%) than female (16.7%; p=0.02). Moreover, convalescent SARS-CoV-2 patients who experienced severe pneumonia during hospitalization, more likely received IL-6R-inhibitor administration (47.3%) and developed more than one autoantibody (87.5%) (aPL+another AB) than patients who did not have severe pneumonia (12.5%; p=0.02). Finally, convalescent SARS-CoV-2 patients who developed auto-AB other than aPL alone or in combination had significantly higher IL6 plasma levels than auto-ABneg patients (p=0.01) without its recovery from hospitalization time (p>0.05).

Conclusions. Loss of self-tolerance is a common phenomenon in the medium-term follow-up of SARS-CoV-2 convalescent patients whose occurrence is dependent by a severe disease course and by an aberrant host inflammatory response.

Keywords: COVID-19, Inflammation, Autoimmunity.

HLA STATUS AND SARS-COV2: WHAT RELATIONSHIP IN BEHÇET SYNDROME? P274M.C. Padula¹, P. Leccese¹, N. Lascaro¹, A. Padula¹, G.A. Martelli², S. D'Angelo¹¹Istituto Reumatologico Lucano, Azienda Ospedaliera San Carlo, Potenza; ²Dipartimento di Scienze, Università degli Studi della Basilicata, Potenza

Aim. Human Leukocyte Antigen (HLA) complex has been shown to be involved in the regulation of several aspects of the immune response and has been reported to be associated with several rheumatologic diseases, including Behçet syndrome (BS). We previously found that 71.5% of BS HLA-B*51-positive patients carried the B*51:01 subtype (1). The interaction between T-cell receptor, antigen/peptide and HLA gene products is pivotal to understand the molecular genetics of susceptibility to and severity of various diseases. Focusing on COVID-19, it has been reported that the host genetic background (e.g. HLA) is critical for an adequate antiviral immunity against SARS-CoV-2. This activity is related to the binding between the viral spike (S) protein sequence and the ACE-2 receptor on the target human cells (2). Our aim was to determine sets of T-cell epitopes associated with HLA-B*51:01.

Materials and Methods. S protein sequences were obtained for SARS-CoV and SARS-CoV-2 and aligned searching for conserved regions. All protein sequences were retrieved from the National Center of Biotechnology Information (NCBI) and aligned using the Clustal Omega multisequence aligner on line tool. Aligned sequences were imported into Jalview software with generation of both sequence consensus and conservation score. To predict T-cell epitopes, we used the method described by Paul and co-authors (3) as implemented in the Tepitool resource in Immune Epitope Database and Analysis Resource (IEDB) on line tool (4).

Results. In this study, we identified potential targets for immune responses to the novel Coronavirus by a priori T-cell

epitopes for SARS-CoV-2 Spike protein prediction related to HLA-B*51:01 subtype. We found 14 epitopes with different rank score and with 2 stronger binding peptides at 24-32 and 923-931 positions, using a bioinformatics approach (Table I). The predicted epitopes were different from the epitopes reported by Grifoni and collaborators (5), suggest that HLA status (HLA-B*51:01) could influence the candidate target for immune response to the virus and affect the antiviral response.

Conclusions. This study starts from the evidences that genetic variability across HLA may affect susceptibility to and severity of SARS-CoV-2. Our bioinformatics predictions identified candidate epitopes of SARS-CoV-2 S protein for the binding to HLA in case of HLA-B*51:01 allele. This analysis provides essential information for understanding human immune responses to this virus for BS patients carrying HLA-B*51:01 subtype. This is an entirely in silico study needing for a second in vivo step obtaining HLA typing and clinical outcomes data for a BS cohort with COVID-19.

References

1. Leccese P, et al. Joint Bone Spine. 2019; 86: 807-8.
2. Shi Y, et al. Cell Death Differ. 2020; 27: 1451-4.
3. Paul S, et al. J Immunol. 2015; 194: 6164-76.
4. Paul S, et al. Curr Protoc Immunol. 2016; 114: 18.19.1-24.
5. Grifoni, A et al. Cell Host Microbe. 2020; 27: 671-80.

Keywords: Behçet syndrome, COVID-19, Immunogenetics.

Table I - Predicted epitopes of T-cell epitopes for SARS-CoV-2 Spike protein related to HLA-B*51:01 subtype.

Peptide	Peptide start	Peptide end	Percentile rank	Allele
LPLVSSQCV	8	16	0.2	HLA-B*51:01
IAIPTNFTI	712	720	0.2	HLA-B*51:01
LPFFSNVTW	56	64	0.4	HLA-B*51:01
FPQSAPHGV	1052	1060	0.4	HLA-B*51:01
LPDDFTGCV	425	433	0.5	HLA-B*51:01
LPPLLTDEM	861	869	0.6	HLA-B*51:01
FASTEKSNI	92	100	0.7	HLA-B*51:01
FTISVTTEI	718	726	0.7	HLA-B*51:01
LIAIVMVTI	1224	1232	0.7	HLA-B*51:01
IPTNFTISV	714	722	0.8	HLA-B*51:01
IAIVMVTIM	1225	1233	0.8	HLA-B*51:01
LPFNDGVYF	84	92	0.9	HLA-B*51:01
LPPAYTNSF	24	32	1.0	HLA-B*51:01
IANQFNSAI	923	931	1.0	HLA-B*51:01

VITAMIN D SERUM STATUS AND LUNG INVOLVEMENT IN A COHORT OF COVID-19 HOSPITALIZED PATIENTS**P275****E. Gotelli¹, A. Sulli¹, S. Paolino¹, A. Casabella¹, E. Alessandri¹, C. Pizzorni¹, V. Smith², M. Cutolo¹**¹Laboratorio di Ricerca e U.O.C. Clinica Reumatologica, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Genova;²Department of Rheumatology, Ghent University Hospital, Department of Internal Medicine, VIB Inflammation Research Centre, Ghent, Belgium

Background. Vitamin D serum levels have been inversely associated with risk of pulmonary infections and autoimmune inflammatory disease activity and severity (1, 2). A possible role of vitamin D in patients with SARS-CoV-2 infection was also recently reported (3).

Aim. The aim of the study was to evaluate 25OH-vitamin D serum levels in a cohort of patients hospitalized for SARS-CoV-2 infection, looking in particular for correlations with parameters of lung involvement.

Materials and Methods. Sixty consecutive COVID-19 patients (mean age 76±8 years, mean disease duration 13±13 days, 26 males and 34 females) and sixty sex- and age-matched healthy subjects (CNT) were evaluated. Pulmonary involvement (radiological findings), respiratory parameters (PaO₂/FIO₂, pO₂, sO₂), clinical parameters, duration of hospitalization and global disease duration were recorded.

Results. Vitamin D serum levels were found significantly lower in COVID-19 patients than in CNT (median 7.8 vs 16.0 ng/ml, p=0.0003). Among COVID-19, vitamin D sufficiency (>30 ng/ml), insufficiency (between 20 and 30 ng/ml) deficiency (between 10 and 20 ng/ml) and severe deficiency (<10 ng/ml) were observed respectively in 11, 12, 20 and 57% of patients. In CNT, the same vitamin D distribution occurred in 21, 22, 34 and 23% of subjects respectively.

A statistically significant positive correlation was observed between vitamin D serum levels and PaO₂/FIO₂ (p=0.02), pO₂ (p=0.04), sO₂ (p=0.05), while a statistically significant

negative correlation was found between vitamin D serum levels and percentage of O₂ in Venturi Mask (p=0.04). Vitamin D serum levels negatively correlated also with C-reactive protein (p=0.04), D-dimer (p=0.04), and parathyroid hormone (p=0.05).

A negative correlation was also found between vitamin D levels and severity of radiographic pulmonary involvement, but this did not reach the statistical significance (median vitamin D levels in patients with Mild, Moderate and Severe lung involvement were respectively 10.9, 7.7 and 5.5 ng/dl; p=0.11). However, vitamin D serum levels were found significantly lower in COVID-19 patients with either multiple lung consolidations or severe interstitial lung involvement than in those with either normal or mild interstitial lung involvement (p=0.02).

Finally, lower vitamin D serum levels were found associated with longer global disease duration (p=0.05).

Conclusions. Deficiency of 25OH-vitamin D serum levels seem associated with more severe lung involvement and longer disease duration in COVID-19 patients.

References

1. Zittermann A, et al. Eur J Med Res. 2016; 21: 14.
2. Cutolo M, et al. Ann N Y Acad Sci. 2014; 1317: 39-46.
3. Weir EK, et al. Clin Med (Lond). 2020; 20: 4.

Keywords: Vitamina D, COVID-19, Interstiziopatia polmonare.

COVID-19 E SINDROME DI SJÖGREN NEL LAZIO

P276

S. Colafrancesco, A. Gattamelata, F. Giardina, R. Izzo, F. Conti, R. Priori

Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche Anestesiologiche e Cardiovascolari, U.C.O. Reumatologia, Università di Roma

Scopo del lavoro. Per la pandemia da SARS-CoV-2, in Italia sono state adottate misure di lockdown dal 9 marzo al 3 maggio 2020. L'ISS il 4 Maggio riportava 209.254 casi in Italia di cui 6.839 nel Lazio (3.2%; incidenza =123,8/100.000 abitanti). Nello stesso periodo si eseguivano 39 tamponi nasofaringei ogni 10000 abitanti. Nonostante sia verosimile che i pazienti farmacologicamente immunodepressi possano essere più a rischio di contrarre l'infezione, dati italiani non confermano questa ipotesi. Si ipotizza un effetto protettivo dell'idrossiclorochina (HCQ), utilizzata spesso nella Sindrome di Sjögren (SS) dove, ad oggi, non sono ancora disponibili dati epidemiologici relativi al COVID-19. Valutare la prevalenza di infezione da COVID-19 durante il lockdown in una coorte di pazienti con SS seguita a Roma. Valutare inoltre l'impatto del lockdown sullo stato di salute e le abitudini di vita.

Materiali e Metodi. Pazienti affetti da SS isolata (criteri AECG) sono stati sottoposti a un questionario telefonico al fine di valutare: sintomi da COVID-19 ed eventuale diagnosi, contatto con soggetti COVID-19+, terapia in atto, comorbidità, aderenza alle misure restrittive, ed altri problemi di salute.

Risultati. Sono stati ottenuti i dati di 150 pazienti (M/F=5/145, età attuale 62±12 anni, età alla diagnosi 53±13). Nessuno ha riferito una diagnosi certa di infezione da SARS-CoV-2. Sei pazienti (4%) hanno presentato almeno un sintomo sospetto per COVID-19 (Tabella I). Sei (4%) hanno riferito contatti con persone COVID+. Otto (5,3%) hanno eseguito il tampone e nessuno è risultato positivo. La quasi totalità

era residente nel Lazio (130/250, 86,6%). Ventisette (18%) erano in terapia con HCQ, 13 (8,6%) con glucocorticoidi e 13 (8,6%) con altri immunosoppressori. Centocinque (70%) presentavano comorbidità. Durante il lockdown 49 pazienti (32,6%) non sono mai usciti di casa, 98 (65,3%) sono usciti per la spesa, 25 (16,6%) per effettuare esami ematochimici, 22 (14,6%) per visite mediche e 19 (12,6%) per obblighi lavorativi; tre/150 (3%) hanno utilizzato mezzi pubblici. Ventuno pazienti (14%) hanno riferito altri problemi di salute tra cui: riacutizzazione di artromialgie (6/150, 4%) ed herpes zoster (5/150, 3,3%).

Conclusioni. Nella coorte esaminata nessun paziente ha ricevuto una diagnosi certa di COVID-19. La prevalenza di malattia è dunque risultata inferiore a quella riportata nel Lazio nel medesimo periodo nonostante il maggior numero percentuale di tamponi eseguiti. Nei pazienti che hanno presentato una sintomatologia sospetta, ad eccezione di un caso risultato negativo, la mancata esecuzione di tamponi non ha permesso di confermare la diagnosi. In accordo a quanto riportato in Italia per altre malattie autoimmuni, tutti i casi sospetti hanno presentato una forma lieve ed auto limitante. Nel complesso i pazienti hanno dimostrato una buona aderenza alle norme restrittive. La riacutizzazione di dolori e la comparsa di herpes zoster sono stati i problemi di salute più frequentemente riportati.

Keywords: Sjögren, COVID, Lockdown.

	Febbre	Tosse secca	Dispnea	Anosmia	Ageusia	Sintomi gastro intestinali	Terapia in corso	Contatti COVID+	Tampone nasofaringeo
Pt 1	si	si	no	no	no	no	Ciclosporina	si	NE
Pt 2	si	no	no	no	no	si	GC	no	NE
Pt3	si	si	si	no	no	no	Nessuna	no	Negativo
Pt4	no	no	no	no	si	si	HCQ	no	NE
Pt5	si	no	no	si	no	no	HCQ + GC	no	NE
Pt6	si	si	no	no	no	no	Nessuna	no	NE

STUDIO CASO-CONTROLLO SUL RISCHIO DI PROLUNGAMENTO DELL'INTERVALLO QTc IN PAZIENTI COVID19 E REUMATOLOGICI

P277

S. Mancuso¹, F.R. Spinelli¹, F. Natalucci¹, E. Molteni¹, S. Truglia¹, V. Ricciari¹, R. Priori¹, M.R. Ciardi², C.M. Mastroianni², F. Conti¹

¹Dipartimento di Scienze Cliniche Internistiche, Anestesiologiche e Cardiovascolari, U.O.C. Reumatologia, Roma;

²Dipartimento di Sanità Pubblica e Malattie Infettive, Sapienza Università di Roma

Scopo del lavoro. La recente pandemia da SARS-CoV-2 ha puntato i riflettori sul possibile ruolo dei farmaci antimalarici (AM), clorochina e idrossiclorochina (HCQ), nel trattamento dei pazienti affetti da COVID-19 e sulle crescenti preoccupazioni relative al rischio aritmologico. Una revisione della letteratura indica che il 10% dei pazienti COVID-19 trattati con AM sviluppa un prolungamento del QTc, sebbene tale evento raramente si presenta nei pazienti reumatologici in terapia cronica con AM. Scopo dello studio è stato quello di valutare il rischio di prolungamento dell'intervallo QTc nei pazienti COVID19 e nei pazienti reumatologici in terapia con HCQ. **Materiali e Metodi.** Lo studio include pazienti COVID-19 consecutivi monocentrici nei quali è stato calcolato l'intervallo QTc su un ECG all'ingresso, prima dell'inizio della terapia (QTc basale), e durante l'ospedalizzazione. Il gruppo di controllo è costituito da pazienti reumatologici in terapia con HCQ nei quali è stato eseguito un ECG e valutato l'intervallo QTc. Il prolungamento del QTc è stato considerato significativo quando la differenza tra il QTc basale e quello durante il follow-up era superiore a 60 ms (delta QTc >60 ms) o raggiungeva valori di almeno 500 ms. Inoltre, è stato calcolato il Tisdale score, che valuta il rischio di QT lungo nei pazienti ospedalizzati. **Risultati.** Tra i 50 pazienti COVID19 (27 maschi e 23 femmine) con età mediana di 71.5 anni (IQR 22.5) (Tabella I), 26 (52%) pazienti sono stati trattati solo con HCQ, 15 (30%) con la terapia di combinazione HCQ e azitromicina, 9 (18%) non hanno ricevuto nessuno dei due farmaci.

Tredici pazienti su 50 (26%) sono andati incontro ad un prolungamento del QTc, 10 pazienti QTc>500 ms e 3 delta QTc >60 ms. Confrontando i tre gruppi non è stata riscontrata differenza nella valutazione dell'intervallo QTc (QTc basale, QTc durante il follow-up, massimo valore di QTc raggiunto) e sui casi di prolungamento del QTc.

Inoltre, è stato valutato il rischio di prolungamento del QTc e i fattori prognostici negativi dell'infezione da SARS-CoV-2. Il QTc basale (OR 87.77), il D-dimero >0.6 mg/L (OR, 64) e l'ALI (acute lung injury) (OR, 14.54) sono risultati indipendentemente associati al prolungamento dell'intervallo QTc (Tabella II).

Le caratteristiche clinico-demografiche dei 37 pazienti reumatologici in terapia cronica con HCQ sono riportate in Tabella III, di questi nessuno ha presentato un prolungamento del QTc. Inoltre, il QTc era significativamente maggiore tra i 50 pazienti COVID-19 rispetto ai reumatologici (p=0.014).

Conclusioni. I risultati del nostro studio dimostrano come i pazienti COVID-19 siano più suscettibili al prolungamento dell'intervallo QTc, indipendentemente dal trattamento ricevuto, rispetto ai pazienti reumatologici in terapia con HCQ. La maggiore prevalenza delle anomalie elettrocardiografiche descritte nei pazienti COVID-19 potrebbe essere dovuta, non tanto all'effetto pro-aritmico dell'HCQ, quanto all'infezione da SARS-CoV-2.

Keywords: COVID-9, Idrossiclorochina, Prolungamento del QT.

Tabella I - Caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti COVID-19.

Caratteristiche	Pazienti N 50 (%)	GROUP A Idrossiclorochina N 26 (52)	GROUP B Idrossiclorochina e azitromicina N 15 (30)	GROUP C No Idrossiclorochina e azitromicina N 9 (18)	A-B C P value	A-B P value	B-C P value	A-C P value
Età	71.5 years (22.5)	75 years (21.5)	66 years (19)	74 years (34.5)	0.27	-	-	-
Sesso femminile	23 (46)	14 (53.8)	5 (33.3)	4 (44.4)	-	0.09	0.20	0.62
Comorbidità	42 (84)	23 (88.5)	12 (80)	7 (77.8)	-	0.46	0.89	0.43
Iperensione	24 (48)	17 (65.4)	3 (20)	4 (44.4)	-	0.005	0.20	0.27
Diabete	13 (26)	8 (30.8)	3 (20)	2 (22.2)	-	0.45	0.89	0.62
Patologie cardiovascolari	13 (22)	7 (26.9)	1 (6.7)	3 (33.3)	-	0.11	0.09	0.71
BPCO o Asma	9 (18)	5 (19)	4 (26.7)	0	-	0.58	-	-
Neoplasie maligne	6 (12)	2 (7.7)	3 (20)	1 (11)	-	0.25	0.25	0.75
Segni e sintomi								
Febbre	36 (72)	22 (84.6)	11 (73.3)	2 (22.2)	-	0.38	0.02	< 0.001
Dispnea	27 (54)	17 (65.4)	6 (40)	4 (44.4)	-	0.11	0.16	0.27
Tosse	20 (40)	14 (53.8)	3 (20)	3 (33.3)	-	0.03	0.47	0.29
Diarrea	4 (8)	4 (15.4)	0	0	-	-	-	-
HRTc torace	43 (86)	24 (92.3)	12 (80)	7 (77.8)	-	0.25	0.89	0.24
Distribuzione bilaterale di aree di addensamento o opacità a vetro smerigliato								
Valori di laboratorio all'ingresso								
Mediana (IQR)								
Linfociti, cellule/L	1020 (822.5)	880 (610)	1114 (900)	1070 (1300)	0.06	-	-	-
Lattato deidrogenasi, U/L	287 (126.25)	290 (114.8)	274 (136)	289 (152.5)	0.57	-	-	-
Ferritinaemia ug/L	388.5 (580.25)	596 (556)	301 (423)	297 (380.5)	0.09	-	-	-
PCR ug/L	33200 (83725)	38550 (87650)	13700 (39900)	29900 (78950)	0.06	-	-	-
D-dimero mg/L	1165.5 (2716.5)	1173 (3439)	1180 (1626)	1139 (1021)	0.51	-	-	-
PaO2-FIO2, mm Hg	331 (178)	287.5 (152)	404 (124)	420 (182.5)	0.043	0.81	0.36	0.81
Complicanze								
Aritmie	4 (8)	2	2	0	-	0.56	-	-
ARDS	6 (12)	5	1	0	-	0.27	-	-
ALI	16 (32)	11	3	2	-	0.15	0.89	0.28
Tisdale score								
<7	43 (86)	24	13	6	-	0.56	0.24	0.06
7-10	7 (14)	2	2	3	-	0.56	0.24	0.06
>10	0	0	0	0	-	-	-	-
Baseline QTc, mediana (IQR)	416 (56.57)	409 (69)	418 (49.8)	424 (59)	0.44	-	-	-
QTc durante il trattamento, mediana (IQR)	432 (52)	442.5 (57.5)	420 (65)	-	-	0.47	-	-
Picco QTc post-trattamento follow-up, mediana (IQR)	432 (36.25)	436 (60)	421 (54)	432 (52)	0.29	0.47	0.30	0.47
QTc >500 ms o ΔQTc >60 ms.	13 (26)	8 (30.8)	2 (13)	3 (33.3)	-	0.21	0.24	0.89

ARDS: acute respiratory distress syndrome; ALI: acute lung injury.

Tabella II - Rischio prolungamento intervallo QT corretto (QTc) ≤50 ms o incremento intervallo QTc di almeno 60 ms comparato rispetto al basale (QTc>60 ms) in pazienti COVID-19.

Caratteristiche	Pazienti n= 50 (%)	Odds ratio (CI 95%)	p value
Sesso femminile	23 (46)	0.45 (0.05-4.02)	0.472
Età > 68 anni	27 (54)	0.37 (0.04-3.43)	0.384
QTc basale > 450 ms	10 (20)	87.77 (2.31-3329)	0.016
Tisdale score 7-10 (rischio moderato prolungamento QT)	8 (16)	0.91 (0.041-19.96)	0.951
Linfociti < 800/L	18 (36)	0.71 (0.05-10.1)	0.803
D-dimero > 0.6 mg/L	36 (72)	64 (1.19-3434.6)	0.041
Ferritinaemia > 200 ug/L	39 (78)	1.5 (0.04-3.43)	0.816
LDH > 323 U/L	14 (28)	0.442 (0.025-7.96)	0.580
ARDS	6 (12)	1.11 (0.36-34.5)	0.953
ALI	16 (32)	14.54 (1.19-178)	0.036

LDH: lactate dehydrogenase level; ARDS: acute respiratory distress syndrome; ALI: acute lung injury.

Tabella III - Caratteristiche clinico-demografiche dei pazienti Non COVID-19 affetti da patologie reumatologiche.

Caratteristiche demografiche	
N°	37
Maschio/Femmina	10/27
Età	48 (24)
Diagnosi reumatologica	N (%)
Lupus eritematoso sistemico	27 (73)
Lupus discoidale	1 (2.7)
Sclerosi sistemica	3 (8.1)
Sindrome di Sjogren	2 (5.4)
Connettivite indifferenziata	2 (5.4)
Artrite Reumatoide	1 (2.7)
Polimiosite	1 (2.7)
Sindrome da anticorpi antifosfolipidi secondaria	2 (5.4)
Comorbidità	N (%)
Iperensione arteriosa	15 (40.5)
Iperensione polmonare	1 (2.7)
Scempenso cardiaco	4 (10.8)
Diabete	2 (5.4)
Dislipidemia	8 (21)
Fibrillazione atriale	0 (0)
BPCO	1 (2.7)
Tiropatie	8 (21)
Malattie cerebrovascolari	2 (5.4)
Patologia renale cronica	4 (10.8)
Caratteristiche della popolazione	Mediana (IQR)
HCQ (mg/die)	400 (200)
Tempo terapia con HCQ (mesi)	37.5 (97.75)
QTc (ms)	0.430 (0.04)

BMI: Body Mass Index

RISULTATI DEL FOLLOW-UP A LUNGO TERMINE DI 50 PAZIENTI CON MALATTIA DA CORONAVIRUS 2019 (COVID19) TRATTATI CON TOCILIZUMAB IN UN SINGOLO CENTRO ITALIANO

P278

A. Sonaglia¹, D. McGonagle², E. Treppo¹, D. Colatutto¹, M. Binutti¹, G. Del Frate¹, V. Manfrè¹, R. Agarinis¹, S. Zandonella Callegher¹, I. Giovannini¹, C. Tascini¹, F. Bassi¹, T. Bove¹, S. De Vita¹, L. Quartuccio¹

¹Azienda Sanitaria Universitaria Integrata di Udine; ²University of Leeds, United Kingdom

Scopo del lavoro. Circa il 25% dei pazienti con COVID-19 sviluppa una malattia severa (SARS-CoV2), che in una piccola percentuale di casi progredisce verso una vera ARDS, correlata all'importante risposta infiammatoria sistemica conosciuta come tempesta citochinica. Il trattamento con anticitochine è molto interessante per i risultati ottenuti nei diversi Centri, spesso disomogenei. Lo scopo del nostro studio è valutare l'outcome clinico e la mortalità dei pazienti affetti da COVID-19 trattati con tocilizumab.

Materiali e Metodi. Abbiamo arruolato nel nostro studio monocentrico 50 pazienti ricoverati per COVID-19 presso il nostro Ospedale tra il 29/02/2020 e il 06/04/2020. Tutti i pazienti hanno sviluppato una malattia con impegno respiratorio moderato-severo, che fin dall'ingresso è risultata caratterizzata da livelli molto elevati di PCR e IL-6, neutrofilia e linfopenia. Sono stati suddivisi in 2 gruppi: il gruppo ICU (30 pazienti) con malattia particolarmente severa e ricovero in Terapia Intensiva, successivamente trattato con tocilizumab; il gruppo WARD (20 pazienti) con impegno severo ma meno grave, degente in Reparti a minor intensità di cura, trattato con tocilizumab più precocemente. A tutti è stato somministrato Tocilizumab 8 mg/kg endovena, in associazione alle terapie standard.

Risultati. 29/30 pazienti ICU sono stati intubati, 1/30 supportato con sola NIV. Tra i WARD, 19/20 hanno necessitato di NIV/ossigenoterapia, 1/20 ha mantenuto buoni scambi respiratori. A 15 giorni dalla somministrazione di tocilizumab, nel gruppo ICU, 10/30 pazienti sono stati estubati, 2/30 sono morti, 18/30 sono rimasti stabili. Nel gruppo WARD, allo stesso follow-up,

1/20 è deceduto (non indicate cure intensive per concomitanti gravi e molteplici comorbidità).

A 30 giorni, altri 8 pazienti del gruppo ICU sono stati estubati (totale 18/30) e 2 deceduti (totale 4/30).

A 60 giorni dall'infusione, nel gruppo ICU sono stati complessivamente estubati 25/29 pazienti (16/25 dimessi a domicilio, 4/25 deceduti dopo l'estubazione, 5/25 ancora ospedalizzati). Dei 4 rimasti intubati, 1 è tuttora in ventilazione meccanica, 3 deceduti in IOT. Nel gruppo WARD, 19/20 sono stati dimessi a domicilio, solo 1/20 è deceduto, come sopra riportato.

Nel gruppo ICU, 20/30 hanno sviluppato sovrainfezioni batteriche che hanno complicato il decorso, mentre nel gruppo WARD solo 1/20.

Conclusioni. Lo studio dimostra che nei pazienti affetti da COVID-19 moderata-severa, la tempestiva somministrazione di anti-IL6R migliora la prognosi. Infatti, i pazienti meno severi del gruppo WARD trattati precocemente con Tocilizumab hanno avuto un decorso più favorevole (19/20), gravato da minori complicanze batteriche. Solo 1/20 è deceduto, ma per gravi comorbidità. È ragionevole pensare che, nei pazienti con quadro clinico-laboratoristico indicativo di malattia particolarmente severa, l'avvio della terapia immunosoppressiva entro tempi brevi (come nei WARD) possa bloccare la progressione verso quadri polmonari più gravi. Per contro, il trattamento con anti-IL6R nei pazienti con malattia ad impegno respiratorio già molto avanzato, sembra avere minore efficacia e maggior rischio di sovrainfezioni.

Keywords: COVID-19, Tocilizumab, Tempesta citochinica.

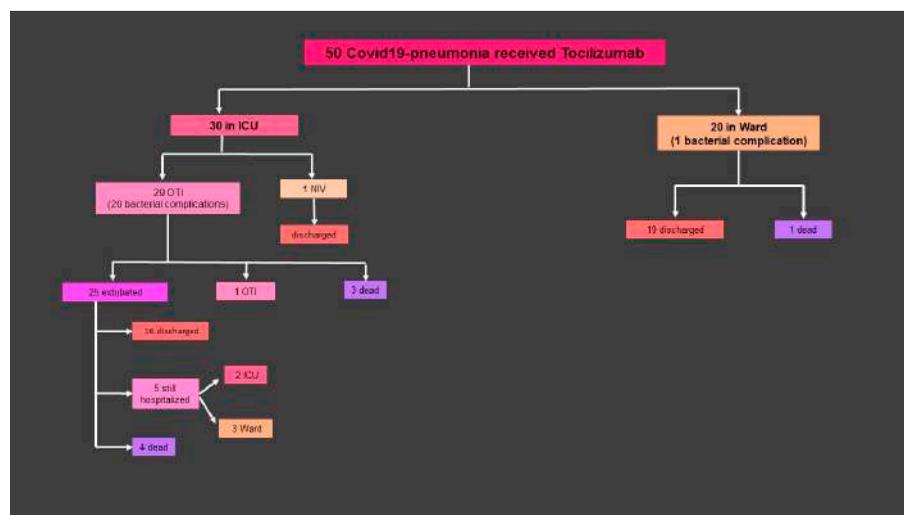


Tabella I - Caratteristiche basali demografiche e cliniche della popolazione.

IL RUOLO DEGLI ANTIMALARICI NELLA PREVENZIONE DI COVID-19: DATI OSSERVAZIONALI DA UNA COORTE DI PAZIENTI REUMATICI

P279

M. Biggioggero¹, E.G. Favalli¹, O. De Lucia¹, N. Del Papa¹, R. Caporali^{1,2}

¹Divisione di Reumatologia Clinica, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²Dipartimento of Clinical Sciences and Community Health, Research Center for Adult and Pediatric Rheumatic Diseases, Unive, Milano

Scopo del lavoro. Valutare il ruolo potenziale del trattamento con idrossiclorochina (HCQ) nella prevenzione e nel decorso clinico della malattia da coronavirus 19 (COVID-19) in una coorte di pazienti reumatici residenti in un'area ad elevata endemicità.

Materiali e Metodi. Nel periodo tra il 25 febbraio e il 16 aprile 2020 è stato sottoposto ai pazienti reumatologici afferenti al nostro Istituto un questionario volto a studiare l'incidenza di COVID-19 (definita come positività del tampone rinofaringeo) e di sintomi coerenti con una possibile infezione virale (almeno uno tra febbre >37,5°C, tosse o dispnea di recente insorgenza), e a chiarire come la pandemia avesse impattato sul trattamento e comportamento dei pazienti. Il questionario è stato compilato personalmente da tutti i pazienti valutati durante una visita ambulatoriale oppure telefonicamente da coloro che avevano mancato un appuntamento programmato durante il periodo in esame.

Risultati. La popolazione finale dello studio comprendeva 914 pazienti stratificati in utilizzatori (HCQ, n=112) e non utilizzatori di HCQ (non-HCQ, n=802), le cui caratteristiche demografiche e cliniche sono dettagliate nella Tabella I. In breve, sono state osservate differenze significative nella distribuzione per sesso (la prevalenza femminile era maggiore negli HCQ) e nella diagnosi (l'artrite reumatoide e le connettiviti erano più frequenti negli HCQ, mentre la spondiloartrite nei non-HCQ). La prevalenza di utilizzo di terapie biologiche/target sintetiche concomitanti era maggiore nei non-HCQ, mentre i corticosteroidi più frequenti negli HCQ. La quasi to-

talità dei pazienti di entrambi i gruppi si era rigorosamente attenuta alle norme per la prevenzione del contagio (uso di maschere e guanti, distanziamento sociale, lavoro a domicilio) sin dall'inizio dell'epidemia. La frequenza di contatti con soggetti positivi al COVID-19 è stata simile in entrambi i gruppi. Nella popolazione complessiva sono stati osservati 6 pazienti con tampone COVID-19 positivo, 5 dei quali hanno avuto una completa guarigione (4 hanno richiesto il ricovero in ospedale con ossigenoterapia a basso flusso), mentre una donna di 32 anni affetta da sclerosi sistemica con coinvolgimento polmonare (assunzione di HCQ) è deceduta. L'incidenza dei soggetti positivi al COVID-19 era comparabile nei due gruppi (0.89% negli HCQ versus 0.62% nei non-HCQ; p=0.64). Questo risultato non si modificava né ampliando la definizione di COVID-19 per includere i pazienti che non avevano avuto accesso al tampone ma che presentavano sintomi coerenti con COVID-19 e risiedevano in un'area altamente endemica (incidenza COVID-19 >1%), secondo i criteri dell'OMS (16% di HCQ contro il 14.6% di non-HCQ; p=0.67).

Conclusioni. In conclusione, i nostri dati preliminari non sembrano supportare l'uso di antimalarici come terapia profilattica per COVID-19, anche se la mancanza di un completo bilanciamento tra i due gruppi in analisi non permette di trarre conclusioni definitive.

Keywords: Malattie reumatiche, COVID-19, Idrossiclorochina.

Tabella I - Caratteristiche basali demografiche e cliniche della popolazione.

Caratteristiche basali	HCQ (n=112)	Non-HCQ (n=802)	P value
Età (media±DS)	57.3±14.2	54.5±16	0.06
Femmine	96 (85.7%)	528 (65.8%)	<0.0001
Durata di malattia (media±DS)	11.4±10	13.4±9	0.07
Diagnosi:			
- artrite reumatoide	79 (70.6%)	401 (50%)	<0.0001
- spondiloartriti	8 (7.1%)	307 (38.2%)	<0.0001
- malattie del connettivo	21 (18.7%)	52 (6.5%)	<0.0001
- altro	4 (3.6%)	42 (5.3%)	0.64
Concomitante bDMARD	50 (44.6%)	605 (75.4%)	<0.0001
Concomitanti corticosteroidi	70 (62.5%)	253 (31.5%)	<0.0001
Comorbidità (≥1)	39 (34.8%)	302 (37.6%)	0.60
COVID-19:			
- prevenzione del contagio	93 (83%)	700 (87.2%)	0.23
- sospensione del trattamento	4 (3.6%)	42 (5.2%)	0.54
- contatto con soggetti COVID-19 positivi	2 (1.8%)	14 (1.7%)	0.90
- tampone COVID-19 positivo	1 (0.89%)	5 (0.62%)	0.64
- sintomi respiratori (no tampone)	18 (16%)	117 (14.6%)	0.67

Il valore P è stato calcolato utilizzando il test di Fisher per le variabili categoriali e il test t per le variabili continue. HCQ, idrossiclorochina; DS, deviazione standard; bDMARD, biologic disease-modifying anti-rheumatic drugs; COVID-19, coronavirus disease 19.

DISEASE ACTIVITY IS ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY STATUS BUT FAVOURABLE OUTCOMES IN PATIENTS WITH CONNECTIVE TISSUE DISEASES HOSPITALIZED FOR SEVERE COVID-19

P280

A. Giollo¹, E. Bertoldo¹, G. Adami¹, A.J. Cybulski², A. Fassio¹, L. Idolazzi¹, D. Gatti¹, O. Viapiana¹, M. Rossini¹¹U.O.C. Reumatologia A.O.U.I. Verona; ²Department of Radiology, University of Verona Hospital Trust, Verona

Objectives. Whether the course of patients with connective tissue diseases (CTDs) hospitalized for coronavirus disease 19 (COVID-19) is different according to disease activity status is unknown.

Methods. The study population included CTD patients with confirmed COVID-19 hospitalized between February 28th-April 15th in Verona hospital, Italy. Laboratory, imaging and clinical data of patients with CTDs were identified by examining clinical records of Covid-19 patients admitted at the University of Verona hospital. Patients were compared according to their CTD status (active vs remission). The clinical course was defined severe if a patient required oxygen supplementation without mechanical or high-flow oxygenation, or critical if they required mechanical ventilation or high-flow oxygenation or required treatment in an intensive care unit (ICU).

Results. Eleven patients (age 60+11, females 45%) with a confirmed diagnosis of CTD were hospitalized during the

study period (Table I-II). Five patients had active CTD; there were no differences in comorbidities between patients with active disease and remission. However, patients with active disease had more severe respiratory insufficiency and higher c-reactive protein levels at admission. Four patients had a severe course, of which one was critical. Among patients with active CTD, there was one critical patient who died (a patient with multimorbidity, high disability, and chronically active rheumatoid arthritis), whereas 10/11 (91%) were discharged and did not require admission to ICU nor mechanical ventilation.

Conclusions. Patients with active CTDs showed a more severe inflammatory response in response to Covid-19 but had as good clinical outcomes as those in remission.

Keywords: COVID-19, Connettiviti, Biologici.

Table I - Clinical characteristics of CTD patients overall and according to their disease status. Continuous data are reported as mean \pm SD.

Clinical characteristics	Active disease (n=5)	Remission (n=6)	All patients (n=11)
Age, years	61 \pm 10	59 \pm 12	60 \pm 11
Female sex, n (%)	3 (60)	2 (33)	5 (45)
BMI, kg/m ²	26 \pm 8	23.8 \pm 4	25 \pm 6
Obese, n (%)	1 (20)	0 (0)	1 (9)
Ever used tobacco, n (%)	2 (40)	1 (16)	3 (27)
Disease duration, years	10 \pm 11	13 \pm 10	13 \pm 11
Comorbidities, n (%)			
Heart disease	1 (20)	2 (33)	3 (27)
Hypertension	1 (20)	2 (33)	3 (27)
Pulmonary disease	1 (20)	2 (33)	3 (27)
Cancer	1 (20)	1 (16)	2 (18)
Current CTD treatment, n (%) ¹			
TNF inhibitors	0 (0)	2 (33)	2 (18)
Non-TNFi biologic agents	2 (40)	2 (33)	4 (36)
csDMARDs	3 (60)	1 (16)	4 (36)
Current prednisone use, mg daily	2.5 \pm 2.5	1.7 \pm 2.5	2.0 \pm 2.4
Clinical course, n (%)			
Time to hospital discharge, days	17 \pm 7	15 \pm 5	16 \pm 6
Severe	4 (100)	6 (86)	10 (9)
Critical	1 (20)	0 (0)	1 (9)
Death	1 (20)	0 (0)	1 (9)
Chest XR findings, n (%)			
Consolidation	3 (60)	4 (66)	7 (64)
Interstitial infiltrates	4 (80)	2 (33)	6 (54)
Pleural effusion	1 (20)	3 (50)	4 (36)
Parenchymal thickening	0 (0)	1 (16)	1 (9)
Chest CT findings, n (%) ²			
Ground glass opacities	3/3 (100)	0 (0)	3/4 (75)
Consolidations	2/3 (67)	1/1 (100)	3/4 (27)

¹ Current CTD treatment referred to a disease modifying anti-rheumatic drug assumed regularly for at least 6 months before hospital admission. ² Performed in 4/11 patients (3 with active disease). ³ Performed in 8/11 patients.

BMI: Body Mass Index; BPM: breath per minute; bpm: beats per minute; csDMARDs: conventional synthetic Disease modifying anti-rheumatic drugs; CT: computed tomography; ECG: electrocardiogram; HR: heart rate; MEWS: Modified Early Warning Score; RR: respiratory rate; TNFi: Tumor Necrosis Factors inhibitors; XR: X-Ray.

Table II - Biochemical characteristics of the study population stratified by CTD disease activity. Continuous data are reported as mean \pm SD.

Laboratory parameter	Active disease (n=5)	Remission (n=6)	All patients (n=11)
pO ₂ , mmHg [†]	74 \pm 32	74 \pm 28	73 \pm 29
pCO ₂ , mmHg [†]	31 \pm 2	30.9 \pm 5	31 \pm 4
HCO ₃ , mEq/L [†]	21 \pm 4	22 \pm 7	21 \pm 5
pH [†]	7.41 \pm 0.08	7.43 \pm 0.1	7.42 \pm 0.08
CRP, mg/L	89 \pm 102	44 \pm 32	64 \pm 73
D-dimer, mg/L [‡]	0.4 \pm 0.2	1.7 \pm 1.7	1.0 \pm 1.3
Ferritin, μ g/L [†]	2019 \pm 1542	477 \pm 247	1505 \pm 1439
LDH, IU/L	422 \pm 81	265 \pm 66	337 \pm 108
Hb, g/dL	12.3 \pm 3.2	13.1 \pm 1	12.8 \pm 2.2
WBC x 10 ⁹ /L	8.1 \pm 3	5.2 \pm 1.3	6.6 \pm 2.6
Lymphocytes x 10 ⁹ /L	1.0 \pm 0.4	1.4 \pm 0.6	1.3 \pm 0.5
Neutrophils x 10 ⁹ /L	6.5 \pm 2.8	3.3 \pm 1	4.8 \pm 2.6
Platelets x 10 ⁹ /L	188 \pm 50	206 \pm 59	198 \pm 54
PCT, ug/L	1.9 \pm 2	0.2 \pm 0.16	0.97 \pm 1.54
Creatine kinase, IU/L ^{**}	188 \pm 185	55.2 \pm 31	105 \pm 123
Creatinine, umol/L	168 \pm 113	129 \pm 96	147 \pm 101
eGFR, mL/min/1.73 m ²	49 \pm 40	78 \pm 26	66 \pm 35

[†] Performed in 9/11 patients; [‡] Performed in 8/11 patients; ^{**} Performed in 6/11; ^{††} performed in 8/11.

CRP: C-Reactive Protein; eGFR: estimated glomerular filtration rate; FBG: fibrinogen; GOT: glutamic oxaloacetic transaminase; GPT: glutamic-pyruvic transaminase; Hb: hemoglobin; HCO₃: bicarbonate; LDH: Lactate dehydrogenase; pO₂: partial pressure of oxygen; pCO₂: partial pressure of carbon dioxide; PCT: procalcitonin; PLT: platelets; WBC: white blood cells.

ACUTE RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME (ARDS) IN CORSO DI MALATTIA DI STILL AD ESORDIO ADULTO (AOSD) DURANTE PANDEMIA DA SARS- COV-2 **P281****V. Varisco¹, M. Riva¹, S. Maggioni², L.C. Riva¹, M.R. Pozzi¹, G. D'Andrea¹**¹U.O.D. Reumatologia, Ospedale S. Gerardo, Monza; ²Clinica Medica, Università Milano Bicocca, Monza

La malattia di Still ad esordio adulto è una malattia infiammatoria sistemica caratterizzata da febbre ed artralgie, rash cutaneo, leucocitosi. L'interessamento polmonare è riportato nel 5% in corso di AOSD, ma la ARDS è rara e potenzialmente fatale. Descriviamo il caso di una donna di 44 anni, affetta da oligofrenia da anossia perinatale, ricoverata nel periodo epidemico per SARS-CoV-2, che ha sviluppato un quadro di ARDS. Due mesi prima esordio di artromialgie, ipossia e febbre: primo ciclo antibiotico a causa di leucocitosi neutrofila, senza beneficio. Ricovero ospedaliero per persistenza di leucocitosi neutrofila (ANC 17560 mmc), PCR 10.4 mg% e riscontro ad RX del torace di sfumato addensamento, per cui inizia azitromicina e ceftriaxone; 2 tamponi naso-faringei per SARS-CoV-2 negativi; febbre, odinofagia, riscontro di quadro di poliartrite simmetrica con coinvolgimento di polsi, IFP e ginocchia, non crepitii all'esame del torace. P/F in aria 260; versamento pericardico. ANA/ENA/FR negativi, anti CCP 1534 CU. Inizia Mpd 8 mg/die + HCQ 300 mg/die. Dopo alcuni giorni TA>38°C, tosse, tachipnea con progressiva desaturazione. Ad HRTC polmonite interstiziale (aree di GGO periferiche): BAL negativo per SARS-CoV-2 e altre infezioni. Negatività di emocolture. Modificata antibiotico terapia (levofloxacina e ceftazidime) per persistente neutrofilia (ANC 23810/mmc), PCR 12 mg%. Dopo 48 ore ulteriore peggioramento della insufficienza respiratoria per cui eseguito ulteriore BAL: negatività di SARS-CoV-2, multiplex virale, PnJ, Ag galattomannano, colturale per batteri e miceti. Marcata neutrofilia; aggiunto linezolid. Negativo il test sierologico per

SARS-CoV-2. Trasferimento in TI per ARDS (P/F 90 in O2 bag 15 l/min, RR 50 atti al minuto, RX del torace peggioramento della diafania bilateralmente per maggiore compattezza ed estensione degli addensamenti e versamento pleurico) ove la paziente è sottoposta a IOT, 2 cicli di pronazione e terapia steroidea (Mpd 1 g/die per 3 gg, poi 60 mg/die) con miglioramento modesto. Introdotto anakinra (IL-1Ra) alla dose di 100 mg x 4/die ev, mantenuto per 15 gg. Successiva riduzione sino a 100 mg/die contemporanea a riduzione di Mpd sino a 20 mg/die. In XVIII giornata estubazione per miglioramento funzionale e radiologico e in XXVIII giornata sospensione O2 con SpO2 in aria pari a 96%. Netto miglioramento dell'artrite, PCR, conta neutrofili, ferritina normalizzati.

Diagnosi di AOSD posta per esclusione di cause infettive della ARDS, sebbene quadro clinico non del tutto patognomonico: l'elemento laboratoristico più caratteristico del caso è rappresentato dalla marcata leucocitosi neutrofila.

Le caratteristiche cliniche, laboratoristiche e radiologiche sono simili a quelle della ARDS secondaria ad infezione da SARS-CoV-2 e tale infezione è stata estensivamente cercata ed esclusa. Questo caso sottolinea ulteriormente il ruolo della iperattivazione infiammatoria nella patogenesi della insufficienza respiratoria severa da SARS-CoV-2. Lo schema di trattamento con steroide ad IL-1Ra utilizzato in questo caso è quello utilizzato in alcuni trials terapeutici di COVID-19.

Keywords: *Still, Ards, Anakinra.*

PANDEMIA SARS-COV-2 E GESTIONE PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: ESPERIENZA DELLA LUPUS CLINIC DI BRESCIA**P282****M. Fredi¹, C. Nalli², M. Frassi², R. Zani³, L. Andreoli², F. Alberici⁴, F. Scolari⁴, F. Franceschini²**¹Reumatologia e Immunologia Clinica, Dipartimento Scienze Cliniche e Sperimentali, Spedali Civili, Università Brescia;²Reumatologia e Immunologia Clinica, ASST Spedali Civili, Brescia; ³Nefrologia, ASST Spedali Civili, Brescia;⁴Nefrologia, ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. La recente pandemia di SARS-CoV-2 ha comportato la necessità di riorganizzare l'attività lavorativa e la gestione dei pazienti, in particolare i pazienti affetti da malattia cronica. Inoltre, i pazienti con Lupus Eritematoso Sistemico (LES) presentano un aumentato rischio di sviluppo di malattie infettive con decorso più severo rispetto alla popolazione generale. L'obiettivo di questo lavoro è di presentare la gestione dell'ambulatorio di Reumatologia e Nefrologia della Lupus Clinic di Brescia durante la pandemia SARS-CoV-2.

Materiali e Metodi. I dati inerenti alle visite programmate sono stati raccolti in un database dedicato. Sono state inoltrate tabulati i contatti telefonici e/o mail intercorsi tra i pazienti e i Medici della Lupus Clinic occorsi nel medesimo periodo.

Risultati. Tra il 1° marzo e il 31 maggio 2020 erano in programma 170 valutazioni reumatologiche e 65 nefrologiche presso gli ambulatori dedicati. In accordo con la procedura vigente presso la nostra ASST, i pazienti sono stati contattati la settimana antecedente la valutazione e sottoposti a un questionario che valutasse la presenza di sintomi suggestivi per COVID-19, le condizioni di salute e chiedendo di inviare gli esami effettuati. La decisione sulla modalità di effettuazione della visita (in presenza o teleferazione) si è basata sull'esito del contatto telefonico e il desiderio espresso dal paziente. Oltre il 95% delle visite nefrologiche e l'80% delle visite reumatologiche sono state effettuate tramite il sistema di teleferazione. 80% dei pazienti (16 pazienti) in terapia con belimumab endovena hanno concordato di non effettuare

almeno una infusione, mentre per 4 pazienti si è preferito non sospendere la terapia (3 recenti riacutizzazioni e 1 recente introduzione). Sono stati rinviati 5 ritrattamenti con rituximab (100% delle infusioni previste) e interrotta terapia infusiva con ciclofosfamide (1 paziente con recente glomerulonefrite). Si sono verificati 4 flare di malattia medio-gravi che hanno richiesto valutazione urgente: 2 riacutizzazioni cutanee, 1 articolare e 1 ematologica. Infine, l'emergenza sanitaria ha indotto a procrastinare l'inizio di un ciclo con ciclofosfamide per glomerulonefrite lupica e un belimumab sottocute in un paziente con riacutizzazione articolare.

Valutando i contatti intercorsi con i pazienti, sono state registrate circa 270 richieste di contatto, in particolare per le seguenti problematiche: richiesta di informazioni sulla pandemia o in merito alla carenza di idrossiclorochina che si è verificata, informazioni inerenti alla valutazione clinica in programma, indicazioni per eventuale astensioni dal lavoro.

Conclusioni. In occasione della recente pandemia, la gestione dei pazienti con LES ha subito ingenti modifiche, preferendo contatti per via telematica tramite i canali che sono stati forniti ai pazienti in modo da limitare gli spostamenti. La possibilità di avere molteplici canali di contatto con i pazienti ha comunque permesso di poter mantenere uno stretto monitoraggio in modo da poter organizzare valutazioni urgenti in caso di necessità.

Keywords: *Lupus clinic, Gestione pazienti, COVID-19.*

INFEZIONE DA SARS-COV2 IN PAZIENTI CON LUPUS ERITEMATOSO SISTEMICO: UN'ESPERIENZA MONOCENTRICA**P283****E. Elefante^{1,2}, D. Zucchi¹, C. Tani¹, V. Signorini¹, C. Stagnaro¹, A. Parma¹, L. Carli¹, F. Ferro¹, M. Mosca¹**¹U.O. Reumatologia, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Università di Pisa; ²Dipartimento di Biotecnologie Mediche, Università di Siena

Scopo del lavoro. Dati della letteratura suggeriscono che la terapia immunomodulante in corso di malattia autoimmune sistemica possa avere un ruolo protettivo nei confronti delle complicanze infiammatorie da COVID-19.

Scopo dello Studio. Descrivere il decorso clinico e l'outcome dell'infezione da SARS-CoV2 in pazienti affetti da Lupus Eritematoso Sistemico (LES).

Materiali e Metodi. Sono stati inclusi pazienti con diagnosi di LES (criteri ACR 1997-SLICC 2012) in regolare follow-up presso la UO di Reumatologia di Pisa.

I pazienti arruolati sono stati contattati telefonicamente durante il periodo di lockdown (marzo-giugno 2020) per visite in telemedicina.

Sono stati raccolti dati demografici, clinici, laboratoristici, indici di attività (SELENA-SLEDAI) e danno (SLICC-DI) all'ultima visita ambulatoriale.

Durante la visita in telemedicina sono stati raccolti dati relativi a: eventuale infezione da SARS-CoV2 confermata con tampone naso-faringeo (NPS), decorso clinico dell'infezione, necessità di terapia, ospedalizzazione e supporto ventilatorio, eventuale sospensione della terapia di fondo, sintomatologia sospetta per riacutizzazione di LES.

Risultati. Di 380 pazienti con LES in regolare follow-up, sono stati sottoposti a visita in telemedicina 200 pazienti di cui 5 con infezione da SARS-CoV2 confermata con NPS. Le pazienti affette erano tutte di sesso femminile, caucasiche, con età mediana di 40 anni (IQR 25.5-54.5) e durata mediana di malattia di 7 anni (2.5-18.25); SLICC-DI mediano di 1 (IQR 0.5-2.5), 1/5 in terapia emodialitica per insufficienza renale cronica terminale. 1/5 presentava comorbidità cardiovascolari (ipertensione arteriosa, cardiopatia ischemica) e storia di in-

terstiziopatia polmonare; 2/5 erano fumatrici. 4/5 risultavano in remissione clinica on-treatment e una paziente presentava malattia attiva per impegno renale (SLEDAI 16) al momento dell'infezione.

Tutte le pazienti assumevano basse dosi di steroide (dose media =5.25±0.5 mg di prednisone) e idrossiclorochina, 4/5 erano in terapia immunosoppressiva (1 azatioprina, 1 micofenolato mofetile, 2 belimumab).

Il decorso clinico dell'infezione da SARS-CoV2 è stato caratterizzato da diarrea (4/5), febbre (3/5), tosse e dispnea (2/5), anosmia (1/5) con durata media della sintomatologia di 19.2±9.2 giorni; una paziente ha avuto un decorso asintomatico e una ha presentato un quadro di polmonite interstiziale confermata alla TC. 3/5 pazienti hanno necessitato di ospedalizzazione in reparti di bassa intensità di cura (durata media del ricovero =13.3±5.8 giorni), nessuna paziente ha necessitato di supporto ventilatorio, terapia antivirale o immunomodulante per complicanze da COVID-19.

Tutte le pazienti hanno continuato la terapia steroidea e con idrossiclorochina e hanno sospeso la terapia immunosoppressiva fino a negativizzazione del NPS. Nessuna paziente ha presentato flare o peggioramento di malattia durante l'infezione.

Conclusioni. Nella nostra coorte, le pazienti con LES che hanno contratto l'infezione da SARS-CoV2 hanno presentato un decorso complessivamente benigno, nonostante la terapia immunosoppressiva, l'attività di malattia, le comorbidità e i fattori di rischio polmonari.

Keywords: *Lupus eritematoso sistemico, COVID-19, SARS-CoV-2.*

INCIDENZA E DECORSO CLINICO DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN PAZIENTI AFFETTI DA CONNETTIVITE: ANALISI DESCRITTIVA DI UNA COORTE OSSERVAZIONALE

P284

E. Agape¹, E.G. Favalli¹, N. Del Papa¹, R. Caporali^{1,2}

¹Dipartimento di Reumatologia, ASST Gaetano Pini-CTO, Milano; ²Dipartimento di Scienze Cliniche e di Comunità, Università degli Studi di Milano

Scopo del lavoro. L'epidemia di COVID-19 diffusasi a dicembre 2019 in Cina è diventata rapidamente un'emergenza sanitaria globale. In tale scenario, crescente è stata la preoccupazione per la gestione dei pazienti reumatici, in genere gravati da un rischio infettivo superiore rispetto alla popolazione generale anche per via delle terapie immunosoppressive assunte. Scopo del lavoro è stato valutare l'impatto di COVID-19 in pazienti affetti da malattie del tessuto connettivo (CTD).

Materiali e Metodi. Lo studio è stato condotto tra il 25 febbraio e il 25 marzo 2020 tramite la somministrazione (nel contesto di una visita ambulatoriale o telefonicamente per coloro che non si sono presentati ad una visita programmata in tale periodo) di una survey che includeva dati demografici, informazioni sulla malattia reumatica, l'eventuale diagnosi di COVID-19 tramite tampone rinofaringeo, la frequenza di sintomi respiratori sospetti di infezione virale e il modo in cui l'epidemia ha influenzato il comportamento del paziente e il decorso della CTD.

Risultati. Sono stati inclusi complessivamente 123 pazienti adulti (110 femmine), di cui 61 affetti da LES, 43 da SSc, 9 da UCTD e 10 da sindrome di Sjogren. L'età media (\pm DS) era di 49,3 (\pm 14,4) anni e la durata media di malattia di 10,2 (\pm 8,7) anni. Circa il 60% dei pazienti era in trattamento con csDMARDs (di cui 31 con idrossiclorochina), 25 pazienti assumevano farmaci biologici (18 belimumab, 5 rituximab e 2 tocilizumab), e il 64,2% corticosteroidi. Solo una paziente di 32 anni, affetta da SSc con interessamento polmonare

severo, è risultata positiva al tampone per COVID-19. Dopo aver sviluppato una grave polmonite interstiziale, è deceduta nonostante il ricovero in terapia intensiva e un tentativo di trattamento con tocilizumab. Nel periodo in esame, l'incidenza della positività per COVID-19 nella nostra coorte è risultata sovrapponibile a quella osservata nella nostra regione (0,81% vs 0,62%; $p=n.s.$). Quattordici pazienti, che non hanno effettuato il tampone, hanno riportato sintomi respiratori coerenti con infezione virale, con decorso clinico lieve e rapida risoluzione del quadro, senza mai sospendere la terapia reumatologica e senza recidive della CTD. Tra questi, il 44,4% era in terapia con idrossiclorochina rispetto al 24,2% dei pazienti che non hanno presentato sintomi analoghi. Solo 5 hanno interrotto la terapia reumatologica (due per paura del contagio e tre su indicazione di uno specialista non reumatologo) e 115 hanno mantenuto un'attività di malattia stabile. L'84,1% della popolazione studiata ha adottato fin dall'inizio della pandemia precauzioni specifiche per prevenire il contagio (distanziamento sociale, uso di mascherine, home-working).

Conclusioni. I nostri dati mostrano come incoraggiare i pazienti affetti da CTD a mantenere la terapia reumatologica e ad aderire rigorosamente alle norme per prevenire l'infezione eviti una ripresa della malattia reumatologica, senza che vi sia un aumento del rischio di contrarre COVID-19.

Keywords: COVID, Connettivite, Idrossiclorochina.

ANTICORPI ANTIFOSFOLIPIDI E LUPUS ANTICOAGULANT IN CORSO DI COVID-19: PREVALENZA IN UNA CASE SERIES E CORRELAZIONI CLINICHE

P285

C. Vacchi¹, R. Tonelli¹, M. Tutone², J. Milic¹, L. Simoni³, C. Mussini², C. Salvarani⁴, G. Guaraldi², M.T. Mascia⁴

¹PhD Program in Clinical and Experimental Medicine, University of Modena and Reggio Emilia, Modena;

²S.C. Malattie Infettive e Tropicali, Modena; ³S.C. Patologia Clinica, Modena; ⁴S.C. Reumatologia, Modena

Introduzione. I pazienti (pz) affetti da COVID-19 presentano uno stato protrombotico e spesso sviluppano complicanze trombotiche arteriose e venose, talvolta fatali. In corso di COVID-19 è stata descritta una prevalenza variabile di LAC e APL anche se il loro significato clinico non risulta chiaro.

Scopo dello Studio. Valutare la prevalenza di LAC/anticardiolipina e antiB2GPI IgG IgM) in pz COVID-19;

- Registrare fenomeni trombotici clinicamente significativi arteriosi e venosi (avETCS), indice SOFA (sequential organ failure assessment) e sopravvivenza.

Pazienti e Metodi. Tra il 30 Aprile e 15 maggio 2020 abbiamo valutato prospetticamente i pz ricoverati in Malattie Infettive del Policlinico di Modena con tampone oro-faringeo positivo per SARS-CoV2.

- Abbiamo ricercato la presenza di APL/LAC, eseguendo il prelievo ematico 12 ore dopo la somministrazione di eparina a basso peso molecolare, somministrata come da protocollo, e registrato gli avETCS.

- L'analisi comparativa fra pz LAC/APL positivi e negativi è stata condotta mediante t Student e test chi quadro per variabili continue e dicotomiche rispettivamente.
- L'associazione fra LAC/APL e avETCS e la mortalità a 60 giorni è stata analizzata mediante modello di regressione logistica.
- Il rischio cumulativo di avETCS in relazione a LAC/APL è stato indagato mediante curve di Kaplan-Meier e regressione di Cox corretta per fattori confondenti (PCR, conta piastrinica, SOFA).

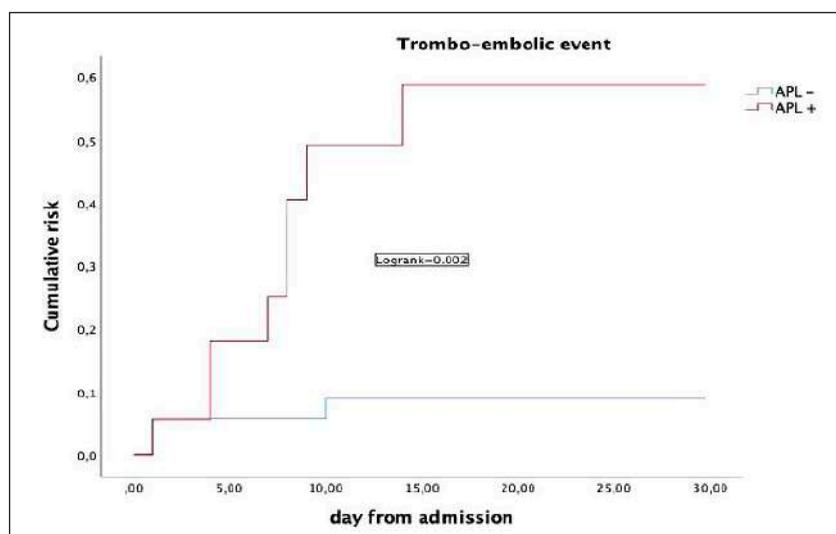


Figura 1 - Trombo-embolic cumulative risk.

Tabella I - Caratteristiche sierologiche dei pazienti COVID-19 presentanti Lupus anticoagulant e/o antifosfolipidi.

Pz	Età	Sesso	avETCS	LAC	ACLA IgM (MPL U/ml)	ACLA IgG (GPL U/ml)	B2GPI IgM (U/ml)	B2GPI IgG (U/ml)
1	44	M	ischemia cerebrale	1*	0	0	0	0
2	74	M	0	1**	0	0	0	0
3	73	M	0	0	184	0	0	0
4	57	M	TVP [†]	1**	0	0	0	0
5	84	M	0	0	0	13	0	0
6	73	F	Infarto Miocardico	1*	0	0	26	23
7	53	M	Microangiopatia cerebrale [†]	1*	0	0	0	0
8	55	F	0	0	0	10	0	0
9	71	M	0	0	20	0	0	0
10	71	M	0	1**	0	0	0	0
11	73	M	0	1**	0	0	0	0
12	75	F	Embolia Polmonare	0	0	82	0	35
13	72	M	0	1*	N.D.	N.D.	N.D.	N.D.
14	72	F	0	0	19	0	0	0
15	33	F	0	0	93	0	0	0
16	13	F	0	1**	0	0	0	0
17	55	F	Embolia Polmonare	0	0	0	23	0

Legenda 1: trombosi venosa profonda: succlavia, brachiale, cubitale basilica sinistra; * confermato al test Silica clotting time; † Confermato al test del veleno di vipera di Russell; Pz: paziente; avETCS: Eventi trombotici clinicamente significativi arteriosi e venosi; LAC: Lupus Anticoagulant; ACIA: anticorpi anticardiolipina (sia per IgM che per IgG negativo <10, basso positivo 10-40, positivo >40); B2GPI: antiB2-dicoproteina (sia per IgM che per IgG negativo <7, basso positivo 7-10, positivo >10); N.D.: non disponibile

Tabella II - Confronto tra pazienti positivi e pazienti negativi per Lupus anticoagulant e/o antifosfolipidi.

	Casistica generale (n=53)	LAC/APL + (17)	LAC/APL - (36)	OR 95%CI	p value
Sesso maschile, num. (%)	33 (62.2)	11 (61)	22 (62.9)	0.93 (0.27-2.9)	>0.9
Età, anni (IQR)	68 (57-75)	72 (57-75)	65 (55-74.3)		0.78
Punteggio SOFA (IQR)	2 (2-4)	2.5 (2-4)	2 (2.4)		0.5
Mortalità a 60 giorni, num. (%)	5 (9.4)	3 (16.7)	2 (5.7)	3.3 (0.6-19.6)	0.3
Eventi trombotici, num. (%)	11 (21)	8 (44.4)	3 (8.6)	8.5 (1.8-32.6)	0.004

Legenda: LAC/APL + / - : Lupus anticoagulant e antifosfolipidi positivi/negativi; OR: Odds Ratio; CI: intervallo di confidenza; IQR: Intervallo interquartile; SOFA: sequential organ failure assessment;

Tabella III - Confronto tra pazienti positivi e pazienti negativi per Lupus anticoagulant.

	Casistica generale (n=53)	LAC+ (n=9)	LAC- (n=44)	OR 95%CI	p value
Mortalità a 60 giorni, num. (%)	5 (9.4)	2 (22)	3 (6.8)	3.9 (0.6-21)	0.19
Eventi trombotici, num. (%)	11 (21)	5 (55.6)	6 (13.6)	7.9 (1.5-31.4)	0.013

Legenda: LAC + / - : Lupus anticoagulant positivo/negativo; OR: Odds Ratio; CI: intervallo di confidenza;

Risultati. Abbiamo valutato 53 pz COVID-19 consecutivi. LAC era presente nel 17% e APL nel 34%. Sulla base del sospetto clinico, abbiamo confermato 11 avETCS. In tabella I: caratteristiche relative alla popolazione LAC/APL; In tabella II-III: confronto tra le due popolazioni.

Abbiamo riscontrato una significativa associazione fra LAC/APL e avETCS. A 30 giorni è stato osservato un significativo aumento del rischio trombotico cumulativo (HR=7.5 95%CI[1.3-16.8], p=0.001, Figura 1) anche dopo correzione per i fattori confondenti (HR=6.1 95%CI[1.2-12.8, p=0.001]. Infine abbiamo riscontrato un trend nella mortalità a 60 giorni.

Discussione. I dati di prevalenza di LAC/APL in pz COVID-19 risultano poco attendibile a causa dell'eterogeneità delle casistiche, alla mancata standardizzazione delle tecniche di rilevazione, del timing del prelievo in relazione alla terapia anticoagulante e spesso senza nessuna analisi statistica

sull'associazione con eventi trombotici. Dalla nostra analisi emerge un aumentato rischio trombotico e diminuzione della sopravvivenza tra i pazienti COVID-19 LAC/APL rispetto ai pazienti che non li presentano.

L'impossibilità di individuare eventi trombotici clinicamente silenti e la mancanza di conferma a 12 settimane limitano la nostra analisi.

Conclusioni. Il ruolo degli LAC/APL in corso di COVID-19 sarà da indagare su casistiche più ampie allo scopo di adeguare la terapia anticoagulante in questi soggetti e di studiare un nuovo aspetto patogenetico negli stati protrombotici legati alle malattie infettive. L'analisi futura della casistica aPL+ selezionata permetterà di chiarire se gli antifosfolipidi sono temporanei o persistenti.

Keywords: COVID-19, Antiphospholipid, Trombotic risk.

DECORSO DELL'INFEZIONE DA SARS-COV-2 IN UNA COORTE DI SOGGETTI AFFETTI DA CONNETTIVITE SISTEMICA: STUDIO OSSERVAZIONALE MONOCENTRICO P286

L. Moschetti, I. Cavazzana, L. Andreoli, F. Franceschini, M. Fredi

U.O. Reumatologia e Immunologia Clinica ASST Spedali Civili e Università degli Studi di Brescia

Scopo del lavoro. Il 21 febbraio, in Lombardia, si registrava il primo caso di COVID-19. Da allora molti tentativi sono stati fatti per valutare incidenza e prevalenza dell'infezione da SARS-CoV-2 nella popolazione italiana. Resta da chiarire, però, il reale impatto di tale infezione in pazienti con malattie reumatologiche (MR). Il nostro obiettivo è quello di descrivere il decorso del COVID-19 in pazienti con MR, ed in particolare con connettiviti sistemiche (CTD) residenti in un'area geografica ad elevata prevalenza dell'infezione.

Materiali e Metodi. Abbiamo condotto uno studio osservazionale monocentrico raccogliendo i casi, confermati o probabili, di COVID-19 registrati nella nostra UO di Reumatologia tra il 1° marzo e il 1° giugno 2020.

Risultati. Mediante contatto telefonico o valutazione diretta,

abbiamo raccolto i dati di 138 pazienti afferenti regolarmente agli ambulatori del nostro Centro che riferivano di avere sofferto di sintomi compatibili con l'infezione da SARS-CoV-2 tra i quali 78 (57%) sono stati confermati mediante tampone naso-faringeo. Trentasei pazienti (26%) avevano diagnosi di connettivite sistemica tra cui: LES (n=14;38%), sclerosi sistemica (n=8;22%), miopatie infiammatorie (n=6;17%), connettivite indifferenziata e mista (n=6;17%) e sindrome di Sjögren (n=2;6%). L'81% dei soggetti era di sesso femminile e presentava un'età mediana di 60 anni (IQR 48-73). 24 (67%) pazienti assumevano steroide a basso dosaggio, 15 (42%) erano in terapia con immunosoppressori e/o idrossiclorochina e 6 (17%) con bDMARDs. Tra le comorbidità, ipertensione arteriosa (n=14;39%), neoplasie (n=6;17%), cardiopatie (n=5;14%) e

Tabella I - Descrizione pazienti CTD deceduti (n=3; 8%). Abbreviazioni: CTD = connettiviti; LES = lupus eritematoso sistemico; SSc = sclerosi sistemica IMM = miopatie infiammatorie; PDN = prednisone; MTX = methotrexate; MMF = micofenolato mofetile.

M/F, età	Diagnosi reumatologica	Terapia in atto	Comorbidità associate
M, 81	LES	MMF	Iipertensione, cardiopatia, pneumopatia
M, 85	SSc	PDN, MTX	Iipertensione, cardiopatia, pneumopatia, melanoma
M, 74	IMM	PDN	Iipertensione, cardiopatia, pneumopatia

Tabella II - Descrizione COVID-19 nei pazienti con diagnosi di LES (n=14; 38%). * = contatto stretto con soggetto COVID-19+. Abbreviazioni: PDN = prednisone; HCQ = idrossiclorochina; AZA = azatioprina; MMF = micofenolato mofetile; MTX = methotrexate; BEL = belimumab; CYA = ciclosporina; IEC = insufficienza renale cronica; DM = diabete mellito; pos. = positivo; neg = negativo; na = non applicabile.

M/F età	Terapia in atto	Mesi malattia	SLEDAI-2K / SLICC-SDI	Comorbidità associate	Tampone / RX	Decorso infezione da SARS-CoV-2
F, 20	PDN, HCQ, AZA	8	2 / 0	No	na / na *	Febbre, dolore toracico, anosmia, disgeusia, cefalea
F, 45	PDN, HCQ, AZA	54	4 / 0	No	na / na	Febbre, tosse, artromialgie
M, 81	MMF	210	0 / 1	Iipertensione, cardiopatia, pneumopatia	pos / pos	Polmonite, ricovero, decesso
F, 34	PDN, AZA	15	0 / 0	No	neg / pos	Anosmia, disgeusia, dispnea, polmonite
F, 62	HCQ	354	0 / 0	No	na / na	Cefalea, diarrea, astenia
F, 52	PDN, HCQ	348	4 / 0	No	pos / pos	Febbre, tosse, dispnea, polmonite, ricovero
F, 64	PDN, MTX	336	0 / 0	No	pos / na	Tosse, anosmia, disgeusia, artralgie
F, 52	HCQ	286	2 / 0	K renale	pos / pos	Febbre, tosse, dispnea, polmonite, ricovero
M, 73	PDN, AZA	384	4 / 1	Pneumopatia, IRC	pos / pos	Febbre, tosse, epigastralgie, polmonite, ricovero
F, 74	PDN, AZA	360	2 / 4	Iipertensione, cardiopatia	pos / na	Dispnea
M, 53	HCQ	372	0 / 1	Iipertensione, DM	na / na	Febbre, tosse
F, 55	PDN, HCQ, BEL	260	4 / 1	Iipertensione	pos / na	Febbre, tosse, epigastralgie, disgeusia, astenia, cefalea
F, 62	PDN, HCQ, CYA	348	0 / 2	Iipertensione	na / na *	Dolore toracico
F, 23	PDN, HCQ, MMF	62	4 / 0	No	na / na	Anosmia, disgeusia, rinoirrea

pneumopatie (n=5;14%) erano le più rappresentate. 11 pazienti (31%) sono stati ricoverati per polmonite e 3 di questi (8%) sono andati incontro a decesso. In tabella I è riportata la descrizione di questi soggetti. Confrontando i pazienti deceduti con i sopravvissuti emerge come i primi fossero esclusivamente maschi (n=3;100% vs n=4;12% p: 0.005), più anziani (81 [IQR 74-85] vs 55 anni [IQR 44-67] p: 0.015) e con maggiori comorbidità, in particolare cardiopatia (n=3;100% vs n=2;6% p: 0,001) e pneumopatia (n=3;100% vs n=2;6% p: 0,001). Non sono emerse differenze riguardanti la malattia reumatologica o la terapia in atto. In tabella II abbiamo descritto l'andamento dell'infezione da SARS-CoV-2 nei 14 soggetti con LES (n=8;57% con infezione confermata, n=6;43% con infezione probabile) che rappresentano la coorte di CTD più numerosa, riportando inoltre durata di malattia, indici di attività e di

danno all'ultima valutazione reumatologica, trattamento e comorbidità associate.

Conclusioni. In questa coorte di pazienti affetti da connettivite sistemica, un outcome sfavorevole sembra essere maggiormente associato all'età avanzata, al sesso maschile e alla presenza di comorbidità piuttosto che al tipo di malattia reumatologica e/o al grado di immunosoppressione farmacologica. Nei nostri casi di LES il decorso del COVID-19 non sembra differire dalle altre CTD, anche se una numerosità maggiore si rende necessaria per poter fornire informazioni più circostanziate.

Keywords: *Infezione da SARS-CoV-2, Connettiviti sistemiche, Malattie reumatologiche.*

VALUTAZIONE DIRETTA DEL MICROCIRCOLO IN PAZIENTI AFFETTI DA COVID-19 TRAMITE CAPILLAROSCOPIA PERIUNGUEALE

P287

G. Natalello¹, G. De Luca², L. Gigante¹, C. Campochiaro², E. De Lorenzis^{1,3}, L. Verardi¹, L. Petricca¹, A. Paglionico¹, S. Calvisi⁴, M. Tresoldi⁴, A.M. Martone⁵, F. Landi⁵, E. Gremese¹, S.L. Bosello¹, L. Dagna²

¹Divisione di Reumatologia, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma;

²Unità di Immunologia, Reumatologia, Allergologia e Malattie Rare IRCCS Ospedale San Raffaele, Università Vita Salute, Milano;

³Dottorato in Medicina Biomolecolare, XXXV Ciclo, Università di Verona; ⁴Medicina Generale e delle Cure Avanzate, IRCCS Ospedale San Raffaele, Milano; ⁵Divisione di Geriatria, Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

Scopo del lavoro. Crescenti evidenze identificano la disfunzione endoteliale e lo stato iper-infiammatorio come elementi fisiopatologici centrali della malattia da SARS-CoV2 (COVID-19). Gli eventi trombo-embolici clinici e sub-clinici sono frequenti nel corso di tale infezione e potrebbero essere innescati sia dall'ingresso diretto di cellule endoteliali da parte del virus, che dalla cascata infiammatoria secondaria. Ad oggi non sono stati validati metodi specifici per identificare e quantificare le alterazioni del microcircolo in corso di COVID-19. Obiettivo dello studio è valutare il microcircolo e caratterizzare le anomalie capillaroscopiche in pazienti con COVID-19 in diversi momenti della malattia.

Materiali e Metodi. È stata eseguita la capillaroscopia periungueale (NVC) in pazienti con COVID-19 sia in fase acuta che dopo la dimissione ospedaliera in due centri di riferimento reumatologici e hub per il COVID-19 durante la pandemia. Le dita dalla seconda alla quarta sono state esaminate bilateralmente. La presenza di alterazioni capillari elementari è stata valutata per ogni dito, assegnando un punteggio in base alla loro frequenza (0 = assente, 1 = presente in un solo dito, 2 = presente in 2-4 dita, 3 = presente in 5-8 dita). Sono stati analizzati: densità capillare, numero e diametro dei capillari ectasici, e numero di micro-emorragie e micro-trombosi. Tutte le caratteristiche cliniche erano disponibili per i soggetti valutati.

Risultati. Sono stati arruolati 82 pazienti ricoverati per polmonite COVID-19, di cui 28 valutati in fase acuta, in corso di ospedalizzazione (età media 63.2±14.0 anni, maschi 67.9%) e 54 dopo la dimissione dall'ospedale, avvenuta in seguito

al miglioramento clinico e negativizzazione del tampone per SARS-CoV2 (età media 57.3±12.8, maschi 66.7%, tempo medio dalla dimissione 31.6±9.3 giorni). In tutti i pazienti ospedalizzati sono state riscontrate anomalie aspecifiche, tra cui le più comuni (singola alterazione riscontrata in almeno 2 dita) erano: edema pericapillare (100% dei pazienti), discontinuità del flusso ematico (78.6%) e sovrvertimento dell'architettura capillare (50.0%). Il 46.3% dei pazienti valutati dopo la dimissione mostrava anomalie aspecifiche, tra cui le più comuni risultavano i capillari ectasici (85.2%), capillari tortuosi (81.4%), edema pericapillare (70.4%) e ridotta densità capillare (63.0%). Nei pazienti ospedalizzati è emersa una prevalenza maggiore, rispetto ai dimessi, di depositi di emosiderina riconducibili a microemorragie e micro-trombosi (P<.001), discontinuità del flusso ematico (P=.001) ed edema pericapillare (P<.001), e un maggior utilizzo di eparina (85.7% vs 7.4%, P<.001); nei i pazienti valutati dopo la dimissione è stata osservata, rispetto agli acuti, una maggiore prevalenza di capillari ectasici (P<.001), ridotta densità capillare (P=.002), capillari tortuosi (P<.001) e papille dermiche vacanti (P=.006).

Conclusioni. I pazienti affetti da COVID-19 presentano anomalie microvascolari alla valutazione diretta tramite NVC. La diversa distribuzione delle alterazioni capillaroscopiche rispetto alle fasi di malattia suggerisce una transizione da un danno microvascolare acuto a post-acuto.

Keywords: COVID-19, Capillaroscopia, Danno microvascolare.

GRAVIDANZA E MALATTIE AUTOIMMUNI: UN CHALLENGE DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-COV-2

P288

L.A. Coletto¹, M. Gerosa^{1,2}, L. Trespidi³, M.W. Ossola³, F. Gazzola³, E. Ferrazzi³, R. Caporali^{1,2}¹Università degli Studi di Milano; ²ASST-Gaetanopini-CTO; Reumatologia Clinica, Milano; ³Fondazione Ca' Grande Policlinico; Ginecologia e Ostetricia, Milano

Scopo. La pandemia da Sars-CoV-2 sta notevolmente condizionando il nostro approccio clinico nei confronti delle donne in gravidanza, condizione non differibile, affette da malattie autoimmuni in uno dei principali epicentri dell'epidemia (Lombardia). Le donne gravide e i pazienti reumatologici non sembrano rientrare in categorie ad alto rischio per l'infezione da Sars-CoV-2, nonostante necessitino di attento monitoraggio e frequenti valutazioni in ambiente ospedaliero, esponendosi quindi a maggior rischio di contagio. Si rende pertanto necessaria la creazione di linee guida che consentano un monitoraggio in sicurezza e che portino alla comprensione della relazione tra pandemia, gravidanza e malattie autoimmuni, in un contesto ulteriormente complicato da farmaci condivisi quali l'idrossiclorochina e l'eparina.

Materiali e Metodi: Abbiamo condotto un survey telefonico a tutte le gravide e puerpere con malattia autoimmune afferite alla nostra unità di patologia della gravidanza tra febbraio e aprile 2020. È stato creato un questionario ad hoc per raccogliere informazioni sulla gravidanza recente o in corso, sulla patologia di fondo e sulle comorbidità associate, sui cambiamenti quotidiani nel nucleo familiare causati dalla pandemia e sull'incidenza ed eventuale gestione dei sintomi correlati a infezione da Sars-CoV-2.

Risultati. (Tabella I): 32 donne sono state intervistate. 24 erano in gravidanza e 8 in puerperio (data del parto compresa tra marzo-aprile 2020), nessuna era affetta da classiche comorbidità. Lo spettro delle malattie autoimmuni comprendeva malattie del connettivo (53%), sindromi da anticorpi anti-fosfolipidi primaria (13%) e artriti infiammatorie croniche (34%). Pressoché il 70% delle pazienti assumeva l'idrossiclorochina e il 31% l'eparina a basso peso molecolare.

Tutte le donne hanno rispettato le misure ministeriali e il tasso di retention rate riferito per tutte le terapie è stato del 100%. Solo il 25% delle pazienti ha riportato sintomi di carattere lieve o moderato correlati a infezione da Sars-CoV-2, che non hanno reso necessaria alcuna valutazione clinica né esecuzione del tampone, come da linee guida vigenti in tal periodo.

Di sette pazienti che si sono sottoposte al tampone per motivi di ammissione ospedaliera (ricovero pre-parto o complicanze ostetriche) nessuna è risultata positiva.

Il tasso di complicanze ostetriche è stato del 28% e l'andamento della patologia di fondo si è mantenuto stabile nel tempo. Tre parti (37,5%) sono avvenuti pretermine per via di complicanze ostetriche intercorse.

Tabella I - Risultati.

	Malattia del connettivo N = 17	APS primaria N = 4	Artriti infiammatorie croniche N = 11	Numero totale di pazienti N = 32
Età (anni)	34 (31-38)	33 (31-33)	34 (32-36)	34 (31-37)
Decorso di malattia	5 (1-9-5)	3 (1-5-6)	6 (3-7-1)	6 (3-11-25)
Gravidanza				
In corso: N (%)	14 (82%); SO 23 (18-29)	2 (50%); SO 23 e 27-6	8 (73%); SO 30-31 (19-22)	24 (75%); SO 24-5 (20-28)
Post-Partum	3 (18%)	2 (50%)	3 (27%)	8 (25%)
Complicanze ostetriche	4* (29%)	3** (75%)	2*** (18%)	9 (28%)
Terapie in gravidanza				
Steroidi	6 (35%)	1 (25%)	4 (36%)	11 (31%)
Idrossiclorochina	14 (82%)	2 (50%)	8 (73%)	24 (75%)
Aspirina	2 (12%)	0	0	2 (6%)
Biologici	0	0	4 (36%)	4 (12%)
Cardioaspirina	10 (59%)	4 (100%)	4 (36%)	18 (52%)
EBPM	4 (24%)	4 (100%)	2 (18%)	10 (28%)
COVID-19				
Sintomi	3 (18%)	0	5 (45%)	8 (25%)
Ostruzione nasale	2 (12%)	0	3 (27%)	5 (16%)
Tosse (>37.5°C)	2 (12%)	0	1 (9%)	3 (9%)
Tosse	2 (12%)	0	2 (18%)	4 (12%)
Dispnea	0	0	0	0
Mialgie	0	0	0	0
Diarrea	0	0	0	0
Agonia	0	0	0	0
Anorezia	0	0	0	0
Tempo di marciatura	3 (18%)	2 (50%)	2 (18%)	7 (22%)
Sintomi nei conviventi	2 (12%)	0	1 (9%)	3 (9%)

*infiammazione glomerale, diabete gestazionale, ipertensione; **distacco di placenta, sanguinamento in placenta previa, rottura prematura della membrana; ***diabete gestazionale, distacco fetale

Legenda: APS = sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi; SO = settimana gestazionale; EBPM = eparina a basso peso molecolare

Conclusioni. Il rapporto tra gravidanza e malattie autoimmuni in corso di pandemia da Sars-CoV-2 risulta tanto affascinante quanto complesso. Nonostante il limite legato alla bassa numerosità del nostro campione, i nostri dati hanno evidenziato come l'impatto complessivo della pandemia sulle donne in gravidanza con malattie autoimmuni sia stato relativamente modesto. Come l'idrossiclorochina e l'eparina abbiano interagito con questo delicato scenario resta ancora da chiarire.

Keywords: Malattie autoimmuni, Gravidanza, COVID-19.

PREVALENZA DI COVID-19 TRA I PAZIENTI CON MALATTIE REUMATICHE INFIAMMATORIE TRATTATI CON FARMACI BIOLOGICI O PICCOLE MOLECOLE NEI PRIMI DUE MESI DI EPIDEMIA

P289

G. Del Frate, V. Manfrè, R. Agarinis, D. Colatutto, M. Binutti, A. Sonaglia, E. Treppo, I. Giovannini, S. Zandonella Callegher, L. Quartuccio, S. Sacco, G. De Marchi, A. Zabotti, S. De Vita

Azienda Ospedaliero Universitaria Santa Maria della Misericordia di Udine

L'epidemia di COVID-19 rappresenta un'emergenza sanitaria mondiale. Le regioni del Nord Italia hanno registrato dati di mortalità tra i più alti nel mondo. Malattie polmonari, cardiovascolari e diabete mellito preesistenti costituiscono fattori di rischio riconosciuti per outcomes peggiori. L'impatto di COVID-19 sulla prevalenza e gravità delle malattie reumatologiche e dell'utilizzo dei farmaci biologici e di piccole molecole non è ben noto.

Lo scopo di questo studio è determinare la prevalenza della malattia da COVID-19 tra i soggetti adulti trattati con agenti biologici o piccole molecole per le malattie infiammatorie croniche di interesse reumatologico, in particolare le artriti infiammatorie croniche.

Questo studio di popolazione, nella provincia di Udine, ha come outcome primario la prevalenza di COVID-19 nei primi due mesi dell'epidemia. Tutti i pazienti reumatologici trattati negli ultimi 6 mesi con agenti biologici o piccole molecole per artrite reumatoide (39.1%), artrite psoriasica (26.7%), spondilite anchilosante (19%), vasculiti sistemiche (8%), LES (4.1%), e altre malattie infiammatorie croniche (2.1%) sono stati inclusi nella coorte (N=1051). Essi erano in trattamento con TNFalfa-i (59.3%), ac monoclonale anti -L-6R (9.7%), anti-IL17, anti-IL12p40/IL23 (9.6%), Jak inibitore (6.9%), IL1RA (1.4%).

Dal 29 febbraio al 25 aprile 2020, 47/1051 pazienti (4.5%) sono stati sottoposti a ricerca mediante PCR di SARS-Cov-2 su tampone nasofaringeo; 15/47 risultavano sintomatici per COVID-19.

4 pazienti (4/1051=3.8/1000, IC95% 1.5-9.7/1000) sono risultati positivi. Tre risultavano affetti da spondiloartrite sieronegativa, uno da artrite reumatoide, e tutti e 4 i pazienti risultavano affetti da esse da più di un anno. Due pazienti assumevano TNFalfa-i, 1 paziente un anti-IL17 e 1 paziente un Jak inibitore. In 4/4 la durata di suddetta terapia biologica variava tra 12 e i 72 mesi. Due pazienti assumevano methotrexate associato a prednisone a basse dosi. 3/4 presentava patologie pre-esistenti cardiovascolari e polmonari. Tali pazienti hanno presentato un outcome favorevole (risoluzione senza reliquati) all'infezione da COVID-19.

Nella popolazione generale, la prevalenza di Covid19, ricercato nei sintomatici secondo le linee guida nazionali, è stata di 937 casi su 466'700 abitanti >15aa (2/1000, IC95% 1.9-2.1/1000, p=0.33 con test del chi quadro); sulla stessa popolazione sono stati eseguiti 20'179 (4.3%) tamponi di screening. Il rischio di COVID-19 nei pazienti reumatologici in terapia con agenti biologici o piccole molecole non sembra differire da quello della popolazione generale di adulti. Più del 50% dei pazienti era trattato con TNFalfa-i per artriti croniche infiammatorie. Inoltre, nei pochi casi positivi (4/1051) il decorso dell'infezione virale è stato favorevole. Sulla base dei dati attualmente disponibili, i pazienti reumatologici in terapia biologica possono essere rassicurati sul proseguire in sicurezza il loro trattamento, seguendo le linee guida per la protezione individuale da COVID-19.

Keywords: COVID-19, Biologici, Piccole molecole.

ADHERENCE TO THERAPY DURING THE COVID-19 EPIDEMIC THE CASE OF SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS

P290

E. Fuzzi, D. Astorri, F. Saccon, R. Padoan, L. Ienna, G. Cozzi, R. Depascale, E. Zanatta, M. Gasparotto, F. Benvenuti, S. Bindoli, M. Gatto, M. Felicetti, A. Ortolan, D. Campaniello, M. Larosa, M. Lorenzin, R. Ramonda, P. Sfriso, F. Schiavon, L. Iaccarino, A. Doria, M. Zen

Dipartimento di Medicina, Università degli Studi di Padova

Aim of Study. Amidst the crisis brought on by the novel coronavirus SARS-CoV-2 epidemic, concerns have been raised about the management of patients with inflammatory rheumatic disease on stable immunosuppressive therapy. Statements by national and international organizations recommend against discontinuation of therapy for rheumatic diseases, to avoid preventable disease flares. Patient perspective on the issue has not been formally explored yet.

We sought to investigate whether the perception of the ongoing epidemic led to autonomous therapy discontinuation in the cohort of systemic lupus erythematosus (SLE) patients receiving care at our Unit at Padua University Hospital.

Methods. Starting April 13th - 31 days after lockdown declaration by Italian authorities - we contacted patients by telephone and administered a structured interview. All patients in the cohort have contacts of the treating physicians, including phone numbers and email addresses. Patients who declined to participate or did not have sufficient proficiency in both Italian and English to thoroughly understand the questions were excluded. A total of 397 SLE patients (median age 48 years, interquartile range 39 - 56, 85% female) were surveyed on whether, in response to news about COVID-19, they maintained their therapy unchanged, spontaneously suspended their therapeutic regimen, or considered discontinuing therapy. Discontinuations due to concerns about COVID-19 and its interaction with immunosuppressive/immunomodulating therapy and perturbations of drug availability - e.g. Plaquenil during the intense media coverage of hydroxychloroquine - were considered. Disease activity states, including remission and active disease, were also recorded at the time of contact.

Results. Overall, as shown in Table 1, discontinuation of therapy in our cohort was rare. The most discontinued drugs were immunosuppressants, chiefly Mycophenolate Mofetil. Although counselling with the treating rheumatologist was easily accessible, 13 (3.3%) of interviewed patients still autonomously discontinued therapy (mean age 46 years, 84.6% female). Among patients who did so, 8 (61.5%) were in a state of remission, and 5 (38.5%) patients had active disease; among active patients 3 had nephritis. Only 4 (30.8%) of these patients developed any symptom, and symptoms were not significantly associated with discontinuation (Fisher's, p 0.28). A non-significant trend towards higher proportion of discontinuations among patients on a more complex drug regimen was observed. No association with type of job, working habits, and time of adoption of social distancing was demonstrable.

Conclusions. Undue therapy discontinuation may lead to disease flares. These findings, although generally reassuring, suggest heightened vigilance among healthcare providers for patient concerns about the risks of SARS-CoV-2 infection while on DMARD/immunosuppressive therapy; intervention aimed at minimizing unsupervised therapy modifications through effective patient-physician communication and patient counselling, fostering shared decision making, is of pivotal importance during and in the aftermath of the COVID-19 epidemic.

Keywords: Therapy adherence, COVID-19, Systemic lupus erythematosus.

Table 1 - Therapeutic regimen and discontinuation. N and % ARE reported.

HCQ (N, %)	298 (77)		
MMF (N, %)	118 (31.3)		
BELIMUMAB (N, %)	47 (11.8)		
PREDNISONE > 7.5 MG/DAY N (%)	42 (10.9)		
AZA (N, %)	31 (8.4)		
MTX (N, %)	14 (3.8)		
TACROLIMUS (N, %)	7 (1.8)		
LEF (N, %)	6 (1.5)		
CYCLOSPORIN (N, %)	4 (1.1)		
RTX (N, %)	1 (0.3)		
ANTI-JAK (N, %)	2 (0.5)		
CYC (N, %)	1 (0.3)		
THERAPY ADHERENCE			
	Discontinued (N, %)	Maintained (N, %)	Considered discontinuing
ANY DRUG (N, %)	13 (3.3)	383 (96.5)	1 (0.2)
ANTIMALARIAL	2 (0.7)	296 (99.3)	0
STEROID >7.5 MG/DAY	0	42 (100)	0
ANY IS	9 (4.9)	171 (94.4)	1 (0.6)
MYCOPHENOLATE	6 (5)	111 (94)	1 (0.8)
AZATHIOPRINE	2 (6.5)	29 (93.5)	0
TACROLIMUS	1 (14.3)	6 (85.7)	0
ANY BIOLOGIC	2 (4.2)	46 (95.8)	0
BELIMUMAB	2 (4.3)	45 (95.7)	0
RITUXIMAB	0	1 (0.5)	0

VITAMIN D AS A NOVEL MARKER OF DISEASE SEVERITY IN CORONAVIRUS DISEASE 19 (COVID-19)

P291

A. Giollo¹, G. Adami¹, E. Bertoldo¹, A. Fassio¹, G. Orsolini¹, L. Idolazzi¹, O. Viapiana¹, S. Giannini², G. Passeri³, C. Micheletto⁴, E. Tacconelli⁵, D. Gatti¹, M. Rossini¹

¹U.O.C. Reumatologia A.O.U.I. Verona; ²Department of Biomedical and Neuromotor Sciences Università di Bologna; ³Dipartimento di Medicina e Chirurgia Università di Parma; ⁴U.O.C. Pneumologia A.O.U.I. Verona; ⁵U.O.C. Malattie Infettive A.O.U.I. Verona

Scopo del lavoro. Mortality and morbidity caused by the Severe Acute Respiratory Distress Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) is high. The Coronavirus Disease 19 (COVID-19) is associated with an uncontrolled and exaggerated inflammatory response. The role of 25-OH-vitamin D in the assessment of coronavirus disease 19 (COVID-19) has not been investigated. We sought to investigate the prevalence of 25-OH-vitamin D deficiency among COVID-19 patients, and to determine the associations between 25-OH-vitamin D status and the severity of the disease.

Metodi. We have conducted a retrospective observational study of COVID-19 patients admitted to the University of Verona Hospital Trust. Demographic, clinical and biochemical parameters were collected at hospital admission, and serum 25-OH-vitamin D levels were measured. The following outcomes were assessed: arterial partial oxygen pressure (PaO₂); C-reactive protein (CRP); length of hospitalization; requirement of oxygen therapy; non-invasive ventilation (NIV); mechanical ventilation; and death.

Risultati. Among 61 patients enrolled, 72.1% was 25-OH-vitamin D deficient (<20 ng/mL) and 57.4% had 25-OH-vitamin D <15 ng/mL, approximately 10% had vitamin D below 5 ng/mL (Figure 1). Patients with arterial PaO₂ <60 mmHg had significantly lower mean 25-OH-vitamin D levels compared

to patients with PaO₂ ≥ 60 mmHg (13.3 ng/mL vs 20.4 ng/mL respectively, p=0.03). Vitamin D deficiency was associated with 3-fold higher risk of having arterial pO₂ <60 mmHg. 25-OH-vitamin D deficiency was associated with increased CRP and dyspnea (Figure 2). 25-OH-vitamin D status did not differ between patients receiving oxygen therapy, NIV or mechanical ventilation. The length of hospitalization or mortality were similar in the two groups. We also found that patients with arterial pO₂ <60 mmHg had 10-times the risk of receiving NIV (OR 10.3, 95% CI 2.5-41.7, p<0.0001) and approximately 4-times the risk of being mechanically ventilated during the hospitalization (OR 3.8, 95% CI 1.1-13.9, p=0.04) and thrice the risk of being hospitalized for more than 15 days (OR 3.2, 95% CI 1.0-10.5, p=0.05).

Conclusioni. COVID-19 patients had a great prevalence of vitamin D deficiency, which is associated with a worse clinical presentation and worse arterial pO₂ at admission. Vitamin D can be a novel biomarker of disease severity in COVID-19 patients. Further interventional placebo-controlled studies of vitamin D in COVID-19 patients are urgently needed to determine its role on disease severity.

Keywords: COVID-19, Vitamina D, Infezioni.

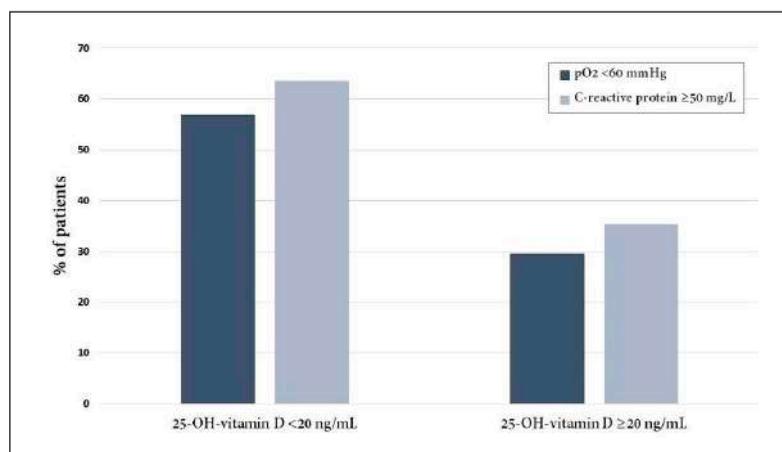


Figura 1

IMAGING FEATURES OF CHEST COMPUTED TOMOGRAPHY IN PATIENTS WITH 2019 CORONAVIRUS DISEASE PNEUMONIA: COMPARISON OF OUR EXPERIENCE AND PUBLISHED DATA

P292

F. Salaffi¹, M. Carotti², M. Tardella¹, A. Borgheresi², A. Agostini², D. Minorati³, D. Marotto⁴, M. Di Carlo¹, S. Farah¹, M. Galli⁵, A. Giovagnoni², P. Sarzi-Puttini⁴

¹Clinica Reumatologica, Università Politecnica delle Marche, Ospedale C. Urbani, Jesi; ²Clinica di Radiologia, Ospedali Riuniti di Ancona, Università Politecnica delle Marche, Ancona; ³Dipartimento di Radiologia, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan University School of Medicine, Milano; ⁴Divisione di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milan University School of Me, Milano; ⁵Divisione di Malattie Infettive, Dipartimento di Scienze Cliniche e Biomolecolari, ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano

Objectives. The chest computed tomography (CT) characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are important for diagnostic and prognostic purposes. The aim of this study was to compare chest CT findings in a review of published studies and our front-line experience of interpreting CT images of COVID-19 pneumonia in order to help radiologists and clinicians to become more familiar with the disease.

Methods. The CT examinations used three scanners with helical acquisitions in end-inspiration. Dual-energy acquisition on the third-generation dual-source scanner (Somatom

Force, Siemens Healthineers, Forchheim) was set at 90/150Sn kV, with modulated mA, a rotation time of 0.25 s, a pitch of 1.05, and a collimation of 2x192x0.6 mm. All of the chest CT examinations were independently evaluated by two radiologists with respectively seven (AB) and 20 (MC) years of experience in interpreting chest CT images when blinded to clinical or laboratory data. When there was a difference of opinion, a third radiologist with 30 years of experience (AG) was consulted. With the aim of highlighting the contribution and judicious use of CT in the diagnosis of COVID-19



Figure 1 - (a) Chest CT scan shows bilateral ground glass opacities (GGOs) in the apical segments of both lower lobes and in the right upper lobe; (b) Chest scan shows bilateral large consolidations with air bronchogram in both lower lobes. Less extensive consolidations can be observed in the left upper lobe and in the middle lobe. A solid nodule surrounded by a ground glass halo in the middle lobe can also be observed; (c) Chest CT scan shows thickened pulmonary interstitial structures, with reticular pattern and fibrous stripes in both lower lobes.

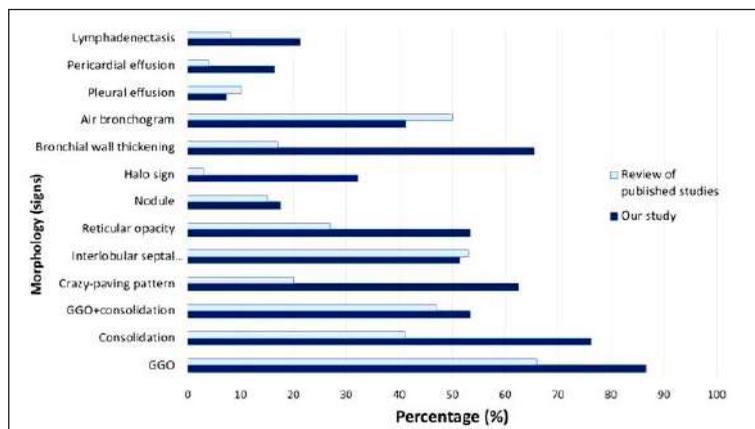


Figure 2 - Average percentage of each chest CT manifestation of COVID-19 calculated from published studies compared with our study.

we compare our results with those provided by a systematic review and meta-analysis of the current literature on chest CT imaging findings. A search of PubMed/Medline, Web of Science, ScienceDirect, Google Scholar and Scopus was performed to identify studies reporting chest imaging findings in COVID-19. After excluding studies which only provided an age range rather than a standard deviation, 25 studies with admissible data were pooled together for analysis of 3,863 patients.

Results. Our study involved 165 COVID-19 patients (131 men [79.4%] and 34 women [20.6%] with a mean age of 61.5 ± 12.5 years). The most frequent symptoms were fever (96.4%), dry cough (51.5%), fatigue (36.9%) and myalgia (26.6%). Sixty-nine percent of the patients had at least one co-morbidity: hypertension was the most frequent (36%), followed by cardiovascular disease (24.5%), pulmonary disease (19%), and diabetes mellitus (17.2%). Only nine patients (5.9%) had a

history of hypercholesterolemia. The most frequent CT finding was bilateral predominantly subpleural and basilar air-space changes, with more extensive ground-glass opacities (GGO) (Figure 1a) than consolidation (Figure 1b). Like those of a number of recent published studies (Figure 2), the findings of this study show that CT bilateral distribution of ground glass opacities with or without consolidation in the posterior and peripheral lung is the CT cornerstone of COVID-19, but the preominant findings in later phases include consolidation, reticular pattern (Figure 1c), a crazy-paving pattern, the reverse halo sign and vascular dilation sign.

Conclusion. Our comprehensive review of published studies and front-line experience of interpreting CT images of COVID-19 pneumonia confirm the importance of CT in the diagnosis and management of COVID-19 infection.

Keywords: COVID-19, TC torace, Scoring system.

COVID-19 E MANIFESTAZIONI REUMATOLOGICHE: DESCRIZIONE DI UN CASO DI ARTRITE ASSOCIATA AD INFEZIONE DA SARS-COV-2

P294

L. Novelli, M. De Santis, F. Motta, G.M. Guidelli, A. Ceribelli, N. Isailovic, N. Luciano, M. Caprioli, M. Vecellio, C. Selmi
Rheumatology and Clinical Immunology, Humanitas Clinical and Research Center - IRCCS, Rozzano (MI)

Scopo. La malattia indotta dal nuovo coronavirus SARS-CoV-2, chiamata COVID-19, è rapidamente diventata una pandemia, rappresentando un urgente problema di salute globale e una nuova sfida per la medicina mondiale. Manifestazioni autoimmuni/autoinfiammatorie in corso di COVID-19, tra cui la sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi, l'anemia emolitica, sindromi Kawasaki-like e Guillan-Barré, sono state descritte ampiamente in letteratura. Rari casi di artrite acuta da microcristalli e soltanto un caso di artrite reattiva post-COVID-19 sono stati descritti.

Metodi. Presentiamo il caso di una paziente di 27 anni con familiarità per psoriasi, sospetta malattia infiammatoria intestinale e recente infezione da SARS-CoV-2, che ha manifestato una spondiloartrite.

Risultati. Nel febbraio 2020 la paziente sviluppava artrite della caviglia sinistra e, nei giorni immediatamente successivi, anosmia e ageusia, senza febbre o tosse. Nel sospetto di COVID-19 la paziente era rimasta in isolamento domiciliare ed i sintomi si erano risolti spontaneamente in due settimane. Nel maggio 2020 si manifestava artrite del ginocchio sinistro per cui veniva eseguita RMN articolare con riscontro di versamento (Fig. 1A).

Gli esami ematochimici mostravano normalità dell'esame emocromocitometrico e un incremento degli indici di flogosi (PCR 0.96 mg/dl e VES 28 mm/h), negatività del fattore reumatoide, degli anti-CCP e degli ANA ed anti-ENA. Si procedeva ad artrocentesi del ginocchio sinistro con evacuazione di 80 cc di liquido torbido, infiammatorio e ad infiltrazione steroidea. A luglio 2020 la paziente veniva ricoverata per l'in-

sorgenza di diarrea e dolore lombare con artrite del ginocchio sinistro e delle articolazioni metatarsofalangee bilateralmente. Durante la degenza sono stati eseguiti: HLA-B27 (in corso), colonscopia, che mostrava lesioni infiammatorie del retto e del cieco (in corso esame istologico per escludere morbo di Crohn) (Fig. 1B) e RMN bacino che documentava lieve sacroileite bilaterale (Fig. 1C). All'ingresso in reparto la paziente era apiretica, il tampone nasofaringeo risultava negativo per SARS-CoV-2, mentre le IgG anti-proteina S del SARS-CoV-2 risultavano positive (28 U/ml), la TAC del torace era negativa. Si decideva quindi di ricercare nel liquido sinoviale precedentemente prelevato e conservato a -20 °C il genoma di SARS-CoV-2, risultato negativo, e gli anticorpi IgG anti-proteina S del SARS-CoV-2, che risultavano positivi (29 U/ml). Veniva pertanto posta diagnosi di Spondiloartrite insorta in concomitanza ad infezione da SARS-CoV-2 e impostata terapia corticosteroidea (metilprednisolone 8 mg/die per os) in attesa di introduzione di farmaco di fondo.

Conclusioni. Le virosi possono slantizzare manifestazioni reumatologiche, e infezioni gastro-intestinali e genito-urinarie si associano alla classica forma di artrite reattiva. COVID-19 è una patologia ancora in gran parte sconosciuta, e casi di insorgenza di artrite, in soggetti predisposti o meno, o di artrite reattiva potrebbero rappresentare un'ulteriore manifestazione clinica che si aggiunge alla lista di condizioni autoimmuni/autoinfiammatorie già descritte in corso di infezione da SARS-CoV-2.

Keywords: Spondiloartrite, COVID-19, Liquido sinoviale.



Figura 1A

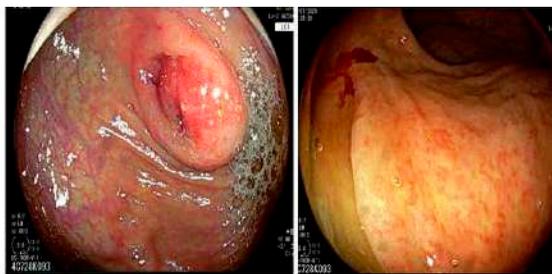


Figura 1B

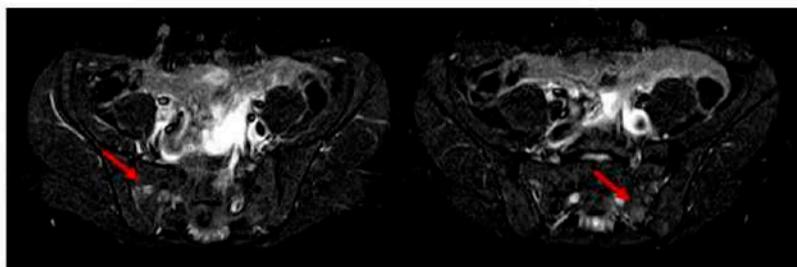


Figura 1C

COVID-19 IN A PATIENT WITH BEHCET DISEASE: A CASE REPORT**P295****D. Capocotta¹, G. Oliva², E. Grasso², E. Tirri¹**¹*U.O.S.D. Reumatologia, Ospedale San Giovanni Bosco, Napoli;* ²*U.O.C. Medicina Interna, Ospedale del Mare, Napoli*

The most common manifestations of patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) are fever, cough, dyspnea, myalgia, and fatigue (1). Mao et al. reported neurological manifestations of patients with COVID-19 such as dizziness, cephalgia, hyposmia and/or hyposmia (2). In relation to new onset epileptic seizures, there has been limited evidence until now. A recently published retrospective study from China by Lu Lu et al. reported no evidence of new onset seizures or status epilepticus in a cohort of 304 hospitalized patients during the acute phase of COVID-19 infection (3). Patients with rheumatological diseases using immunosuppressive drugs, including biological therapy, seem to not be considered to be at higher risk for COVID-19 infection and its complications (4). In May 2020, a 29-year-old male was admitted with generalized tonic-clonic seizure in the emergency department at Ospedale del Mare in Naples. The patient had no history of illicit substances and alcohol abuse. Two days before, he was been discharged from Ospedale Cotugno in Naples, where, after four weeks-lasting mild symptoms (fever and myalgia), he was been hospitalized for COVID-19 for 9 days. Two consecutive PCR tests for SARS-Cov-2 performed during hospitalization, resulted negative. He complained of myalgia, dizziness and fatigue the day before admission. The patient reported a history of Behcet's disease, diagnosed in 2016 and characterized by oral and genital aphthosis, arthritis and constitutional symptoms. He was taking adalimumab from September 2019 and he didn't interrupted its use during the acute phase of COVID-19. At the time of hospitalization, the body temperature was 36.4°C, blood pressure 150/90 mmHg, heart rate 150 beats/minute, respiratory rate 25/minute and oxygen

saturation of 98% on room air. After seizure resolution, his neurological examination was normal. Considering general examination, no skin rash was observed and other systems, including cardiac and abdominal examination, were normal. On admission, laboratory tests showed a normal complete blood count, glycemia, electrolytes, calcium, phosphate, magnesium, liver function test, urea, creatinine, and inflammation parameters. Elevations in the creatin kinase levels (11.703 U/L) reflected the new onset of generalized tonic-clonic seizure. Serology for antiphospholipid antibodies was negative. Echocardiography and ultrasound of the carotid and vertebral arteries were normal. Computed Tomography (CT) scan and magnetic resonance imaging (MRI) of the brain were negative for superior sagittal thrombosis or cortical infarct; findings consistent with neurological involvement of Behcet's disease. The standard and sleep-deprived electroencephalogram (EEG) tests detected no abnormal electrical activity of the brain. Adalimumab was not stopped during hospitalization. The patient was treated with hydration therapy and low-molecular-weight heparins (LMWHs). He was discharged after 10 days.

References

1. JAMA. 2020; 323: 1061.
2. JAMA Neurol. 2020; 77: 1-9.
3. Epilepsia. 2020; 61: e49-e53.
4. Arthritis Rheumatol. 2020; 10.1002/art. 41388.

Keywords: COVID-19, Behcet disease, First seizure.

P297-P301 SESSIONE POSTER 15
HEALTH PROFESSIONALS

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

LIVELLO DI CONOSCENZA E ADERENZA DEI FISIOTERAPISTI ITALIANI ALLE LINEE GUIDA PER LA GESTIONE DEL PAZIENTE AFFETTO DA OSTEOARTROSI. RISULTATI DI UN QUESTIONARIO ONLINE.

P297

S. Battista¹, S. Salvioli¹, S. Millotti¹, M. Testa¹, A. Dell'Isola²

¹Università degli Studi di Genova; ²Università di Lund, Sweden

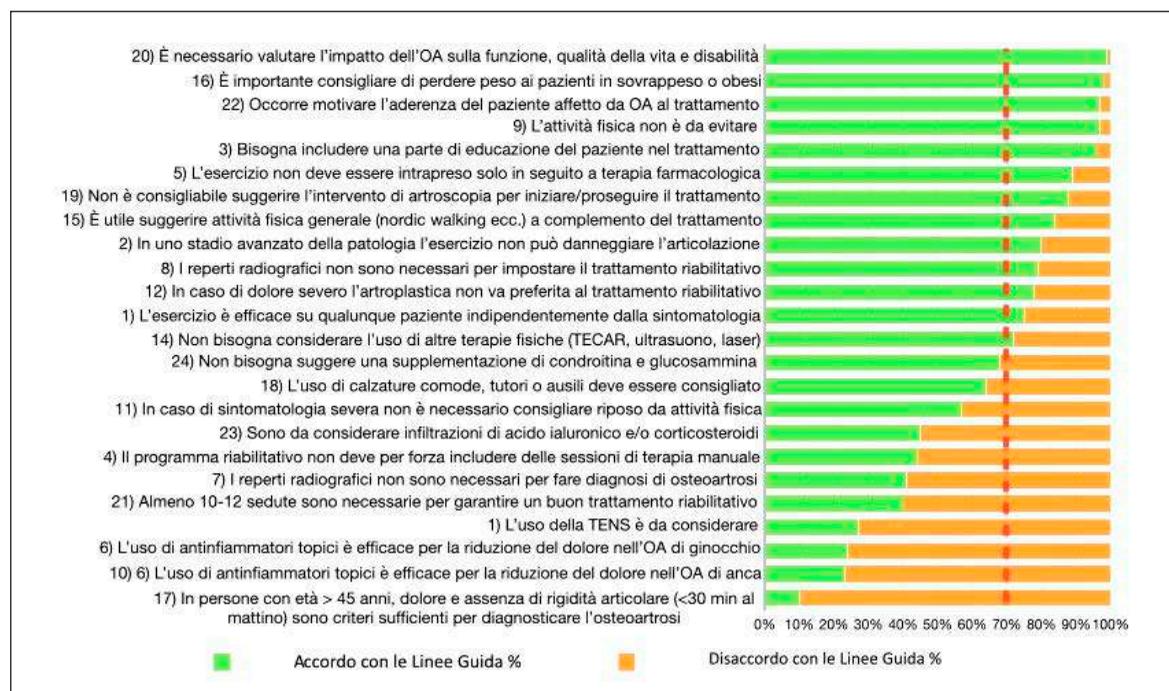
Scopo del lavoro. Lo scopo di questo studio è di indagare il livello di conoscenza e aderenza di un campione di fisioterapisti italiani alle linee guida per la gestione del paziente affetto da osteoartrite di anca e ginocchio, tramite l'implementazione di un questionario online creato da un gruppo di fisioterapisti specializzati in disturbi muscoloscheletrici.

Materiali e Metodi. È stato sviluppato un sondaggio online, diviso in due sezioni, che indagavano rispettivamente la conoscenza e l'aderenza alle linee guida EULAR, NICE e OARSI per la gestione del paziente affetto da osteoartrite di anca e ginocchio. Nella prima parte, ai partecipanti, è stato chiesto di esprimere il proprio consenso su 24 affermazioni adattate dalle linee guida sopra menzionate, attraverso l'uso di una scala Likert i cui limiti tendevano da 1 (completamente in disaccordo) a 5 (completamente d'accordo). In linea con la letteratura scientifica, abbiamo definito un accordo maggiore o uguale al 70% (punteggio 4-5) con ogni affermazione come consenso. Nella seconda sezione, invece, è stata presentata una vignetta clinica che illustrava una paziente affetta da osteoartrite, con diversi interventi da scegliere per il caso specificato. I partecipanti sono stati classificati come 'In linea' (tutti gli interventi consigliati sono stati selezionati), 'Parzialmente in linea' (mancano alcuni interventi consigliati) e 'Non in linea' (almeno un intervento non raccomandato è stato selezionato) con le linee guida, a seconda degli interventi scelti.

Risultati. 822 fisioterapisti (età media (DS): 35,77 (13,30); F 47%) hanno completato il sondaggio tra novembre 2019 e febbraio 2020. È stato raggiunto un consenso per 13/24 affermazioni (54%). Il 25% dei partecipanti avrebbe condotto un intervento in linea con le linee guida, mentre il 22% effettuerebbe un intervento parzialmente in linea con queste. Al contrario, il 53% dei partecipanti non avrebbe erogato un intervento compatibile con le linee guida, avendo incluso almeno uno degli interventi non raccomandati.

Conclusioni. I nostri risultati hanno rivelato un buon livello generale di conoscenza delle linee guida per la gestione del paziente affetto dall'osteoartrosi riguardo l'importanza dell'esercizio e dell'educazione dell'utente sulla gestione della propria patologia. Invece, un buon livello di aderenza deve ancora essere raggiunto. Questi risultati hanno identificato alcune lacune tra le prove di efficacia ad oggi disponibili e la pratica clinica. Ne consegue che i dati ottenuti possono riflettere una scorretta gestione dei pazienti affetti da osteoartrite di anca e ginocchio e che questi possono essere motivo di insuccesso del trattamento riabilitativo. I risultati di questo sondaggio possono essere cruciali per favorire programmi di formazione specifici rivolti ai fisioterapisti per migliorare la qualità delle cure per i pazienti affetti da osteoartrite.

Keywords: Osteoartrite, Linee Guida, Fisioterapia.



L'EFFICACIA DELL'ESERCIZIO TERAPEUTICO NEL DOLORE POST-CHIRURGICO: UNA REVISIONE SISTEMATICA DELLA LETTERATURA

S. Cicetti, I. Russo, M. Testa, T. Innocenti

Dipartimento di Neuroscienze, Riabilitazione, Oftalmologia, Genetica e Scienze Materno-Infantili, Università di Genova, Savona

Scopo del lavoro. Più di 230 milioni di persone subiscono interventi chirurgici ogni anno in tutto il mondo. L'incidenza e la severità del dolore post chirurgico variano in base al tipo di chirurgia e si stima che a distanza di un anno il dolore permanga come moderato-severo nell'11% dei casi. L'esercizio terapeutico sembrerebbe agire sia a livello anatomico-funzionale sia a livello centrale e comportamentale, influenzando positivamente la prognosi. Lo scopo di questa revisione sistematica della letteratura è quello di osservare l'effetto dell'esercizio terapeutico sul dolore post-chirurgico e di indicarne la posologia più efficace.

Materiali e Metodi. Tale revisione sistematica è stata condotta ricercando su due database (MEDLINE e PEDro) includendo Randomized Controlled Trial (RCT) che avessero come popolazione dello studio pazienti maggiorenni sottoposti a chirurgia muscoloscheletrica che nella fase preoperatoria e/o in quella postoperatoria avessero svolto esercizio attivo. Gli studi selezionati sono stati suddivisi in base al tipo di intervento chirurgico e al distretto anatomico interessato. Per la valutazione del rischio di bias dei singoli articoli è stato utilizzato il ROB della Cochrane mentre per i grafici il ROBVIS Tool.

Risultati. Dei 2.016 articoli ottenuti dalla stringa di ricerca, dopo l'eliminazione dei duplicati (45 articoli), 1.971 sono stati sottoposti a screening leggendo il titolo e l'abstract e selezionati in base ai criteri d'inclusione ed esclusione presenti nel protocollo. Dalla prima fase di screening sono emersi 135 articoli che, a seguito della lettura dei full-text, si sono ridotti ai 66 contributi scientifici sui quali si basa il presente studio.

Conclusioni. Gli studi presentano protocolli eterogenei tra loro rendendo difficile l'identificazione delle più efficaci posologie d'esercizio. Sembrerebbe che un esercizio intensivo sia consigliato come riabilitazione in seguito a interventi di artroprotesi di anca, discectomia lombare e fallimento della chirurgia spinale e che l'allenamento della capacità sensorimotoria sia il più efficace nella gestione del dolore a seguito di artroprotesi di ginocchio. L'inizio precoce di un protocollo di esercizi sembrerebbe essere più efficace nel ridurre il dolore in seguito a interventi di artroprotesi di ginocchio, artroscopia di spalla e interventi al rachide cervicale. Per quanto riguarda la chirurgia lombare, la posologia d'esercizio più utilizzata ed efficace è un training di 8/12 settimane con almeno una frequenza di 3 sessioni a settimana. La somministrazione dell'esercizio terapeutico sembrerebbe essere efficace nel ridurre il dolore post-chirurgico per alcune tipologie d'intervento. Tuttavia, sono necessari ulteriori studi per giungere a solide conclusioni estendibili alla popolazione generale.

Keywords: Esercizio terapeutico, Dolore post-chirurgico, Revisione sistematica.



TRATTAMENTO CONSERVATIVO E TRATTAMENTO CHIRURGICO NELLA SPALLA DOLOROSA ASSOCIATA A LESIONI DI CUFFIA DI PICCOLA E MEDIA DIMENSIONE: UNA REVISIONE SISTEMATICA

P299

F.E. Zanchettin, A. De Vanna

Università degli Studi di Genova

Spesso nell'ambito delle spalle dolorose e del dolore cronico di spalla, oltre che alla presenza di artriti, si riscontrano lesioni della cuffia dei rotatori. Rappresentano dal 5% al 40% dei disturbi muscoloscheletrici e affliggono maggiormente la popolazione anziana. Gestire al meglio questa tipologia di pazienti è fondamentale per ridurre la disabilità correlata. Le evidenze disponibili in letteratura tuttavia sono scarse e non è semplice stabilire quale sia il trattamento più appropriato. Lesioni parziali, lesioni complete di piccole dimensioni e soggetti con esigenze limitate potrebbero beneficiare dell'esercizio terapeutico. Nel caso in cui la terapia conservativa invece non sia sufficiente, un intervento chirurgico potrebbe essere risolutivo. L'obiettivo della revisione pertanto è stabilire in base alle evidenze disponibili, quale sia il trattamento più opportuno tra la chirurgia e la gestione conservativa in riferimento a parametri di funzione e dolore, circa lesioni di cuffia di piccole (<1 cm) e medie (1-3 cm) dimensioni.

Dopo aver consultato il database Medline tramite una ricerca su Pubmed, sono stati selezionati RCT e revisioni sistematiche, in inglese o in italiano che includessero soggetti con lesioni di cuffia di piccole (<1 cm) o medie (1-3 cm) dimensioni, sottoposti a trattamento chirurgico e/o trattamento conservativo. Per ogni articolo incluso è stata valutata la qualità metodologica.

Nove articoli sono risultati idonei: otto RCT e una metanalisi. Quattro di questi hanno paragonato gli outcome di interventi

chirurgici diversi, tre hanno fatto un confronto tra protocolli post-chirurgici e due hanno studiato le differenze tra approccio conservativo ed approccio chirurgico. Per quanto riguarda la funzionalità della spalla ed il dolore nel breve, nel medio e nel lungo termine la sintesi dei dati si è espressa a favore della riparazione chirurgica. Non vi sono differenze in termini di funzione e dolore tra la sola decompressione subacromiale o in associazione alla sutura di cuffia, tra la riparazione mini-open e all-arthroscopic, tra la tecnica double row e single row e tra la mobilizzazione precoce post-chirurgica e immobilizzazione. La percentuale di riparazione tissutale è soddisfacente nei pazienti sottoposti a chirurgia. Il 37% dei pazienti non operati invece ha riportato una progressione della lesione associata ad outcome peggiori.

Considerata l'esigua letteratura in merito e la presenza di articoli secondo i quali la gestione conservativa delle lesioni di cuffia (di diverse dimensioni) sia equiparabile a quella chirurgica, si consiglia di indagare più a fondo l'argomento considerando nello specifico soggetti con lesioni di piccole e medie dimensioni. In attesa di ulteriori studi e di maggior chiarezza si propone che il fisioterapista lavori in equipe, in modo da selezionare l'approccio più opportuno a seconda del paziente e di impostare un trattamento mirato alla riduzione del sintomo.

Keywords: Dolore non specifico, Spalla, Lesioni di cuffia.

COGNITIVE FUNCTIONAL THERAPY E LBP. UN APPROCCIO COMPORTAMENTALE.

P300

M. Crestini, F. Cocci, E. Ferrarini

Master RDM Università di Genova, Savona

Scopo dello Studio. Lo studio si compone di due parti: nella prima viene indagato in che modo le credenze e le aspettative condizionano lo stato di salute, gli outcomes legati al trattamento e l'autonomia del paziente nei confronti del trattamento fisioterapico; la seconda parte si occupa di indagare se le strategie di cognitive functional therapy sono efficaci nel migliorare gli outcomes dei pazienti con Low Back Pain cronico non specifico (NSCLBP).

Materiali e Metodi. Per entrambi i quesiti è stata eseguita una ricerca su Medline, Cochrane e PEDro. Gli articoli emersi sono stati oggetto di screening indipendente da parte dei due autori che hanno individuato gli studi utilizzando i criteri di eleggibilità comuni e propri di ciascun quesito escludendo gli articoli attraverso lettura di titolo, abstract e full text. Gli studi rimasti sono stati confrontati fra i due autori che hanno deciso di comune accordo quali includere in modo definitivo nella revisione. La qualità metodologica degli studi inclusi è stata valutata con la scala Risk of Bias 2 per gli RCTs, con la Newcastle-Ottawa Scale per gli studi di coorte e con la JBI Critical Appraisal Checklist per i case reports.

Risultati. Le stringhe di ricerca hanno prodotto 4203 e 4579

articoli rispettivamente per il quesito 1 e 2. Lo screening ha portato ad includere nella revisione 7 studi per ciascuno dei due quesiti, dalla cui valutazione è emersa una qualità bassa-moderata degli stessi.

Conclusioni. Ci sono prove di bassa-moderata qualità che le credenze di evitamento e paura siano predittive di maggior dolore e disabilità, peggior qualità della vita e minor possibilità di rientro al lavoro. Tali credenze, condizionano questi outcomes rendendone possibile un miglioramento qualora anche queste diminuiscano. La disabilità è condizionata anche dalla catastrofizzazione e dalle credenze legate ai problemi di schiena. Le aspettative relative al rientro al lavoro condizionano la possibilità di rientrare effettivamente a lavorare. La CFT sembrerebbe migliorare gli outcomes disabilità, paura, ansia, stress, chinesiofobia e catastrofizzazione, ma sono necessari futuri studi che possano confermare tale affermazione, al fine di poter implementare la metodica, che richiede numerose skills nella pratica clinica del fisioterapista.

Keywords: *Chronic low back pain, Psychosocial factors, Cognitive functional therapy.*

GRADED MOTOR IMAGERY E MIRROR THERAPY NELLA SINDROME DOLOROSA REGIONALE COMPLESSA

P301

G. Marcinnò, F. Cossetti, M. Testa

Università degli Studi di Genova - DINOEMI, Genova

Scopo del lavoro. Le terapie di rieducazione sensori-motoria quali la Graded Motor Imagery (GMI) e la Mirror Therapy (MT) sono state recentemente consigliate dalle raccomandazioni incluse nelle principali linee guida sulla gestione dei pazienti affetti da CRPS. Tuttavia, le recenti revisioni sistematiche riportano risultati forniti da un numero molto limitato di trial. L'obiettivo di questa revisione è aggiornare i dati relativi alle prove di efficacia disponibili in letteratura e fornire indicazioni circa la popolazione su cui è preferibile usare queste terapie, i tempi e le modalità di utilizzo.

Materiali e Metodi. È stata effettuata una ricerca su tre database (Medline, PEDro, CENTRAL) per individuare gli RCT che includevano partecipanti maggiorenni, affetti da CRPS (t1, t2, mista) diagnosticata attraverso un criterio validato e che avessero ricevuto come intervento sperimentale la MT o la GMI. I gruppi di controllo ammessi erano: wait and see, altri trattamenti riabilitativi o cure mediche standard.

Sono stati scelti come outcome di interesse primario la riduzione del dolore e il miglioramento della funzionalità dell'arto. Infine, per raggruppare i risultati e fornire una differenza tra medie (MD) come dimensione dell'effetto sono state eseguite delle meta-analisi utilizzando il modello random-effect.

Risultati. Dalla ricerca effettuata sono stati selezionati sette RCT per un totale di 232 partecipanti.

La GMI ha ottenuto risultati significativi nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità sia a breve che a medio termine. Tuttavia, non si è potuto eseguire un'analisi

quantitativa dei risultati per la mancanza di dati grezzi all'interno dei due studi inclusi.

Per quanto riguarda l'utilizzo della MT rispetto a cure riabilitative standard, si riporta una differenza significativa nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità a breve termine e a sei mesi di follow-up.

I risultati relativi alla riduzione del dolore nel medio-lungo termine sono clinicamente importanti (riduzione VAS>3). Riguardo agli outcome secondari, come la riduzione dell'edema e il miglioramento dei sintomi di dispercezione corporea, non sono emersi dati sufficienti per fornire indicazioni valide. Nessuno studio ha valutato l'impatto del trattamento sulla qualità di vita.

Conclusioni. Un trattamento che comprenda la GMI e la MT sembra avere maggiore efficacia rispetto alle cure mediche e riabilitative standard nella riduzione del dolore e nel miglioramento della funzionalità dell'arto affetto da CRPS. Contrariamente, non ci sono prove sufficienti per stabilire se queste terapie abbiano un impatto rilevante sulle manifestazioni cutanee e vascolari della sindrome, né sulla qualità di vita.

I nostri risultati indicano che le terapie di rieducazione sensori-motoria vanno considerate come buone pratiche per il trattamento fisico della CRPS, ma dovrebbero essere integrate in un approccio globale individualizzato sulle caratteristiche del paziente.

Keywords: CRPS, Mirror therapy, Graded motor imagery.

Effetto del trattamento comprendente MT rispetto a standard care.

Outcome	№ dei partecipanti (studi)	Qualità delle prove (GRADE)	Differenza tra cambiamenti medi nei due gruppi (mean difference). Valori positivi a favore di MT
Dolore a riposo post-trattamento valutato con: VAS 0-10	108 (3 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATA	MD: 2.57 [3.01, 2.13]
Dolore in movimento post-trattamento valutato con: VAS 0-10	78 (2 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA	MD: 3.09 [3.57, 2.61]
Dolore a riposo follow up 6m valutato con: VAS 0-10	48 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA	MD: 3.50 [4.47, 2.53]
Dolore in movimento follow-up 6 m valutato con: VAS 0-10	48 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA	MD: 3.60 [4.49, 2.71]
Funzionalità post-trattamento valutato con: WMFT, FMA	78 (2 RCT)	⊕⊕○○ BASSA	SMD: 1.89 [1.35, 2.44]
Funzionalità follow-up valutato con: WMFT	48 (1 RCT)	⊕○○○ MOLTO BASSA	SMD: 2.20 [1.80, 2.60]

P302-P306 SESSIONE POSTER 16

ASSOCIAZIONI PAZIENTI

COMMISSIONE VALUTAZIONE POSTER

*Alarico Ariani (Parma), Alberto Batticciotto (Varese),
Alessandra Bortoluzzi (Ferrara), Claudia Lomater (Torino),
Piero Ruscitti (L'Aquila), Rossana Scrivo (Roma),
Marco Sebastiani (Modena), Margherita Zen (Padova)*

ANCHIOMAMMA: UN PROGETTO DI INFORMAZIONE SU MALATTIE AUTOIMMUNI E GENITORIALITÀ. COME COMUNICARE IN MODO EFFICACE LE OPZIONI DISPONIBILI PER DIVENTARE GENITORE NONOSTANTE UNA MALATTIA AUTOIMMUNE

P302

L. Faravelli¹, S. Tonolo², V. Corazza³, A. Celano⁴

¹Media For Health Srl, Milano; ²ANMAR - Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus, Venezia;

³APIAFCO - Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza, Bologna; ⁴APMARR - Associazione Nazionale Persone con Malattie Reumatologiche e Rare, Lecce

Scopo. Le malattie autoimmuni (MA) colpiscono le donne più frequentemente in età fertile e possono influenzare negativamente il desiderio di maternità. Staticamente le donne con MA hanno un numero di figli inferiore rispetto a quanto vorrebbero: temono che la malattia o i farmaci nuocciano al feto, che la gravidanza interrompa una fase di remissione o provochi una riacutizzazione della malattia. Le pazienti chiedono supporto e informazioni su come affrontare la gravidanza in modo sicuro. anchiomamma nasce per dare informazioni chiare e aggiornate, validate dai clinici.

Gli obiettivi. Favorire il dialogo con i medici, sottolineare la necessità di pianificare la gravidanza insieme al proprio specialista, aiutare le pazienti a vivere la genitorialità serenamente. Alcuni farmaci oggi disponibili, infatti, hanno un alto profilo di efficacia e sicurezza e, insieme a un piano terapeutico personalizzato, consentono alle pazienti di gestire la terapia in modo sicuro sia durante la gravidanza, sia durante l'allattamento.

Metodo. Creare un progetto di informazione ad-hoc per le pazienti. Lanciato nel maggio 2019, il sito www.anchiomamma.it è il cuore del progetto. Ai contenuti viene data visibilità attraverso i profili social, anche con una pianificazione pubblicitaria strategica (SEM e social media) e un piano di content marketing. Nel 2020, eventi digitali approfondiranno le tematiche.

Il progetto conta sulla fattiva collaborazione delle associazioni di pazienti ANMAR (Associazione Nazionale Malati Reumatici Onlus), APMARR (Associazione Nazionale Persone con

Malattie Reumatologiche e Rare) e APIAFCO (Associazione Psoriasici Italiani Amici della Fondazione Corazza) e sul supporto di alcuni tra i massimi esperti nella gestione clinica di pazienti in età fertile con malattie autoimmuni (reumatologi, dermatologi, ginecologi). Supportati da un'agenzia di comunicazione digital, Associazioni e medici, insieme, hanno sviluppato asset e contenuti per le pazienti. Il progetto è possibile grazie al contributo incondizionato di UCB Pharma Italia.

Risultati. Nel primo anno: oltre 100.000 utenti sul sito (70% donne di 25-44 anni), social reach di quasi 1mln di persone, 350.000 interazioni. Circa 3.000 utenti nella community su Facebook e Instagram. Oltre 120.000 visualizzazioni del primo evento online. 2mln readership stampa. I risultati sono in continua crescita e i riscontri positivi. Le Associazioni condividono i contenuti presso i loro iscritti e attraverso i loro canali digitali.

Conclusioni. Permane un'esigenza di informazioni chiare e verificate su come diventare mamma con una MA. Il progetto proseguirà con nuovi contenuti, nuove sezioni interattive sul sito web e verranno organizzati altri eventi aperti al pubblico. Benché le donne siano il target principale, il 30% degli utenti che visitano il sito sono uomini. Questo dato verrà approfondito e saranno predisposti nuovi contenuti loro dedicati.

Keywords: Malattie autoimmuni, Pianificazione familiare, Gravidanza.



CAMPAGNA ANMAR “OBIETTIVO: REMISSIONE”**P303**

U.G. Viora, P. Grossi, G. Mussi, F. Padovani, S. Severoni, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Scopo del lavoro. L'indagine condotta nel dicembre 2019 ha evidenziato che le persone affette da malattie reumatiche ed i loro famigliari non conoscono il significato del termine remissione o ne hanno solo una conoscenza parziale e comprendono solo in minima parte il significato di questo importantissimo concetto. Tuttavia, la remissione di malattia per i reumatologi è il principale obiettivo terapeutico da raggiungere per i propri pazienti.

Ecco perché ANMAR Italia, in collaborazione con la SIR - che ha già garantito il suo patrocinio all'iniziativa - farà partire una campagna di awareness sul concetto di Remissione.

L'obiettivo sarà quello di spiegare al meglio ai pazienti che cosa è la remissione, verificare quanto aumenti la consapevolezza delle persone malate su questo argomento e quanto migliorerà la comunicazione medico-paziente su questo fondamentale concetto, nell'arco di tre anni di lavoro.

Materiali e Metodi. Abbiamo disegnato una campagna triennale che si svolgerà in due fasi distinte e sarà supportata da strumenti diversi: nella prima fase:

- Un libretto informativo sul concetto di remissione (cos'è, come può essere raggiunta e mantenuta). Un capitolo sarà dedicato ai risultati dell'indagine del 2019.

Saranno predisposti due libretti differenti, uno per i medici ed uno per i pazienti.

- Utilizzeremo una specifica pagina di Facebook: <https://www.facebook.com/ObiiettivoRemissione/> come veicolo

per una serie di informazioni sul concetto di remissione e per video emozionali dedicati ai pazienti ed alle loro famiglie.

- Per raggiungere il maggior numero possibile di contatti, compatibilmente con il nostro budget associativo sponsorizzeremo la pagina Facebook ed i suoi contenuti e strumenti per migliorare l'awareness.

La seconda fase sarà dedicata all'analisi e valutazione dei risultati con appositi strumenti informatici e statistici.

Risultati. La campagna partirà presumibilmente nel terzo quadrimestre del 2020 ed i primi dati saranno disponibili non prima della metà del 2022.

Conclusioni. Se Remissione è oggi un concetto astratto ed i medici non sono la principale fonte di informazione su questo concetto, questa campagna, svolta in collaborazione con i reumatologi di tutta Italia intende aumentare la consapevolezza delle persone malate e dei loro famigliari su questo importantissimo argomento, per dare alle persone una maggior capacità di comprendere il proprio ruolo, essere effettivamente coinvolti nella determinazione degli obiettivi di cura e svolgere un ruolo attivo nella gestione della malattia.

Sebbene la campagna possa apparire un po' troppo a lungo termine, riteniamo che 3 anni sia il termine temporale corretto per poter raggiungere risultati ottimali e, soprattutto, duraturi.

Keywords: Remissione, Awareness, Empowerment.

REMISSIONE: UN CONCETTO ASTRATTO PER LE PERSONA CON MALATTIE REUMATICHE?

P304

U.G. Viora, P. Grossi, G. Mussi, F. Padovani, S. Severoni, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Scopo del lavoro. Per Remissione si intende il miglioramento o la scomparsa dei sintomi di una patologia. Il termine è impiegato quando il fenomeno sia transitorio e possa avere durata variabile, anche molto lunga (mesi o anni). Comunque, il fenomeno rimane latente nell'organismo ed inevitabilmente si presenta nuovamente.

Ma qual è il livello di conoscenza di questo concetto nelle persone affette da Malattie reumatiche? Quante conoscono questo termine e, tra queste, quante conoscono appieno il suo vero significato? Per rispondere a questa fondamentale domanda, prendendo spunto da un'idea del suo Presidente Silvia Tonolo, ANMAR Italia nello scorso Dicembre ha condotto un'indagine online per verificare il livello di conoscenza e consapevolezza del concetto di remissione della patologia tra le persone affette da patologie reumatiche.

Materiali e Metodi. Sono state ideate una specifica pagina Facebook ed un apposito questionario che sono stati aperti e postati nel corso del Dicembre 2019.

Sono state analizzate tutte le risposte pervenute.

Contemporaneamente è stata condotta un'indagine SEO sui principali motori di ricerca, per verificare se il concetto di remissione nell'ambito delle malattie reumatiche sia o no oggetto di trattazione su Internet.

Risultati. 1.300 risposte (93% pazienti o loro parenti).

- 74% non conosceva esattamente il significato di "Remissione"; 20% ne aveva una conoscenza parziale; solo il 6% aveva una esatta conoscenza dell'idea di remissione.
- Solo il 50% di chi ha risposto aveva avuto informazioni sulla remissione da parte del reumatologo e il 6% non ne aveva mai sentito parlare.

L'indagine SEO rimarcava che il concetto di remissione è totalmente assente in Internet e che questa, fortunatamente o meno, è attualmente la prima fonte di informazione e di ricerca in tema di salute per i pazienti o potenziali pazienti.

Conclusioni. Remissione è a tutt'oggi un concetto del tutto astratto, non sempre menzionato dai reumatologi nei loro colloqui con i pazienti, non ben spiegato dagli Infermieri e totalmente ignorato da Internet.

È assolutamente necessaria, dunque, una campagna di awareness sul concetto di remissione ed ANMAR, che l'ha inserita tra le priorità della propria Agenda 2020, la metterà in atto non appena sarà possibile una reale ed effettiva ripresa delle attività.

Keywords: Remissione, Awareness, Significato.

OSSERVATORIO CAPIRE**P305**

U.G. Viora, P. Grossi, G. Mussi, F. Padovani, S. Severoni, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Scopo del lavoro. L'empowerment è un processo attraverso il quale le persone possono acquisire un maggiore controllo sulle decisioni e sulle azioni che riguardano la loro salute (World Health Organization. Regional Office for Europe, 2012a). Il concetto di empowerment è di fondamentale importanza per quanto riguarda le malattie croniche, di cui è affetto il 77% dei pazienti appartenenti ai paesi europei rappresentati dall'organizzazione (World Health Organization. Regional Office for Europe, 2012b). Le malattie croniche più diffuse comprendono l'artrite, le malattie cardiovascolari, i tumori, il diabete, l'epilessia, l'obesità e la salute orale (Medicine Net, 2016).

Essendo l'empowerment rivolto in special modo a questo problema, la sua diffusione può portare ad un cambiamento significativo nell'organizzazione dei sistemi sanitari e nell'assistenza offerta al loro interno oltre che ad un ripensamento del ruolo ricoperto dal paziente.

L'Osservatorio CAPIRE ha l'obiettivo di sostenere l'EMPOWERMENT del paziente reumatico, facilitare l'accesso dell'utente ai servizi pubblici, ottimizzare il recupero dei dati necessari per l'erogazione dei servizi, prevenire il ricorso alla giustizia amministrativa, consentire attraverso elaborazioni da parte degli Enti Pubblici di programmare politiche attive socio-sanitarie sia su base regionale che intra-regionale

Materiali e Metodi. È stato istituito un Board Nazionale di esperti composto da un rappresentante dei pazienti, un avvocato (aspetti Legali e Compliance), un membro di AIFA (aspetti regolatori) un reumatologo (aspetti medici) ed un esperto di affari istituzionali (aspetti politici e di programmazione). Il Board ha il compito per ciascun caso segnalato dal coordi-

namento, di identificare le possibili azioni relative, assegnarle all'esperto di competenza - che ne diviene responsabile - attivare il coordinamento per fornire feedback agli autori della segnalazione e monitorare gli effetti dell'azione intrapresa.

Risultati. L'Osservatorio intende migliorare la qualità dell'assistenza, contribuire alla sostenibilità del SSN con le attuali caratteristiche di universalità, sviluppare un Chronic Care Model Management Framework che elimini le differenze tutt'ora esistenti tra i 21 differenti sistemi sanitari esistenti sul territorio italiano.

Conclusioni. La collaborazione tra rappresentanti delle persone malate, mondo scientifico, realtà legale, istituzioni regolatorie e realtà istituzionali non è poi così impossibile da realizzare e questo Osservatorio, con i suoi diversi moduli, ne è prova tangibile.

Altrettanto possibile è l'affermazione del Chronic Care Model (CCM), modello di assistenza medica dei pazienti affetti da malattie croniche sviluppato dal professor Wagner e dai suoi colleghi del McColl Institute for Healthcare Innovation, in California. Tale modello propone una serie di cambiamenti, a livello dei sistemi sanitari, utili a favorire il miglioramento della condizione dei malati cronici e suggerisce un approccio "proattivo" tra il personale sanitario e i pazienti stessi, con questi ultimi che diventano parte integrante del processo assistenziale.

Keywords: *Empowerment, Discriminazioni, Accesso ai farmaci.*

COMUNICARE PROATTIVAMENTE**P306**

U.G. Viora, P. Grossi, G. Mussi, F. Padovani, S. Severoni, S. Tonolo
ANMAR Italia, Roma

Scopo del lavoro. Spesso il paziente quando entra in ambulatorio dimentica di fare alcune domande al proprio medico che possono aiutarlo nel suo percorso, sia in termini di aderenza terapeutica, sia di condivisione del suo processo di cura.

ANMAR ha dunque messo a punto un programma di supporto al paziente nel suo rapporto con il medico curante, per convivere e condividere con consapevolezza e serenità la propria patologia cronica: infatti la condivisione con consapevolezza e serenità della malattia reumatologica rende il paziente più attento e proattivo.

Obiettivi. Portare alla luce il rapporto medico-paziente, cercare di attivare un dialogo aperto fra paziente e medico, senza che il paziente dimentichi nulla prima di lasciare l'ambulatorio e che sia stimolato a fare domande o a chiedere tutto ciò che riguarda la propria patologia e la propria qualità di vita.

Metodo. Il progetto si svolgerà sia in modalità digitale che analogica mediante:

- pubblicazione sul sito www.anmar-italia.it e sui social media dell'Associazione di un leaflet destinato ai pazienti;
- stampa e distribuzione dello stesso leaflet presso gli ambulatori specialistici ed in occasione di eventi e convegni organizzati;
- ideazione, pubblicazione e apposizione di locandine negli ambulatori specialistici;
- numero verde a disposizione per domande e risposte legate al progetto;
- ideazione, composizione ed attuazione di una DIGITAL

SOCIAL CAMPAIGN su piattaforma FACEBOOK/TWITTER, con pubblicazione di pillole dedicate ai pazienti reumatologici con appunti, consigli, annotazioni sul rapporto medico-paziente, raccolte sotto il titolo: Il Reumatologo, il mio amico - promemoria per aiutarti a ricordare come raccontarti al tuo medico proattivamente.

Risultati. I risultati attesi sono il coinvolgimento proattivo della persona malata nella gestione della propria malattia in termini di aderenza alla terapia, la creazione di un rapporto empatico tra medico e paziente ed il raggiungimento di un discreto grado di empowerment del paziente.

Conclusioni. Un paziente che entri in ambulatorio sentendosi preso in carico a 360 gradi cercando anche di affrontare argomenti che non riteneva importanti o semplicemente non ricordava e che, come tutto ciò che è dubbio, specie nelle nostre patologie, diventa un problema che va comunque risolto, diventa paziente esperto, capace convivere con consapevolezza e serenità la propria patologia cronica e condividerla con chi si occupa di lui. L'empatia che si crea tra il medico e il paziente rimane la cura più efficace: in termini di aderenza terapeutica, coinvolgere il paziente nella sua cura lo rende proattivo, partecipe del suo percorso di malattia e di terapia; tale condizione influisce positivamente non solo sul benessere emotivo della persona malata, ma anche sulla risoluzione di sintomi, lo stato funzionale, fisiologico e sul controllo del dolore.

Keywords: *Malattie reumatiche, Comunicare, Proattività.*

INDICE AUTORI

A

Abbruzzese A., 231, 342, 403
 Abdel Jaber M., 86, 88
 Abignano G., 72, 429, 438
 Adami G., 17, 52, 97, 284, 286, 292, 337, 402,
 419, 466, 491, 504
 Adamichou C., 333
 Adinolfi A., 399, 446, 479
 Adinolfi L.E., 178, 244, 432
 Afeltra A., 319
 Agape E., 495
 Agarinis R., 25, 300, 304, 416, 462, 489, 502
 Agostini A., 505
 Aiello G., 364
 Airò P., 69, 85, 471
 Al Ali N., 281
 Al Khayyat S.G., 170, 253, 371, 372, 375, 418
 Albanese A., 295
 Alberici F., 493
 Alderighi L., 177, 456
 Alessandri C., 15, 31, 39, 235, 258, 264, 267,
 345, 349, 350, 376
 Alessandri E., 336, 355, 431, 486
 Aletaha D., 211
 Alfieri N., 174
 Alfieri V., 439
 Alivernini S., 139, 239, 263, 385, 398, 455, 484
 Allanore Y., 69
 Altan L., 281
 Altieri P., 424
 Altomare A., 71, 271, 305
 Alunno A., 20, 123, 255, 386, 398
 Alvaro L.M., 399, 446, 479
 Anastasi E., 161
 Andracco R., 259
 Andreoli L., 20, 28, 45, 83, 100, 307, 321,
 323, 330, 332, 333, 348, 398, 406, 408, 410,
 425, 493, 498
 Anelli M.G., 28, 100, 232, 403, 406, 408, 410, 425
 Angelelli C., 433, 437, 469
 Angeli F., 323
 Angioni M.M., 225, 234, 249, 415
 Anne Scott C., 382
 Araújo C., 83
 Arcuri C., 168, 420
 Argnani L., 229
 Argolini L.M., 323, 340, 362, 450
 Ariani A., 116, 259, 274, 439
 Armentaro G., 474, 475, 476, 477, 478
 Arnaud L., 335
 Arrigoni E., 259
 Astegiano M., 80
 Astorri D., 503
 Atzeni F., 16, 142, 231, 237, 257, 342, 401
 Auteri S., 207
 Avgustidis N., 333
 Azzoni P., 309

B

Bacarelli M.R., 371, 372, 375
 Bacchetti G., 13
 Badagliacca R., 437
 Bajocchi G., 428
 Baldi, C., 14, 33, 34, 170, 172, 253, 270, 301, 371, 375,
 418, 421, 423, 461
 Baldissera E., 77, 448, 451
 Balduzzi S., 22
 Balzarini P., 287, 288, 443, 445
 Banos A., 333
 Baraliakos X., 184, 198, 202
 Baranauskai A., 200
 Barbagli S., 253, 371, 375
 Barbati C., 31, 235, 258, 264
 Barbieri A., 439
 Barbieri F., 243
 Barcelos F., 369
 Bardelli M., 170, 172, 253, 270, 301, 371, 375, 418,
 421, 423, 461
 Bargagli E., 177, 456
 Barinotti A., 310, 331
 Barneschi S., 358, 365
 Barone F., 31
 Barone L., 439
 Barreira S.C., 83
 Bartoli F., 421, 423
 Bartoloni Bocci E., 34, 38, 123, 147, 226, 231, 255, 342,
 346, 379, 386, 401, 413
 Bassi F., 489
 Batticciotto A., 92, 287, 288, 443, 445
 Battista S., 510
 Battisti E., 295
 Bauer L., 207, 209, 217
 Bazzani C., 85, 238, 257
 Becciolini A., 156, 259, 266, 439
 Beci G., 156, 291
 Bellando Randone S., 28, 100, 102, 105, 406, 408, 410,
 425, 441
 Bellis E., 285
 Bellisai F., 177, 253, 358, 371, 372, 375, 456, 461
 Bellocchi C., 340
 Belloli L., 399, 446, 479
 Benedetto C., 310
 Benfaremo D., 159
 Benini C., 292, 419, 466
 Bentivenga C., 424
 Benucci M., 388
 Benvenuti F., 36, 503
 Berardi S., 54, 242, 271, 275
 Beretta L., 340, 353
 Bergantini L., 177, 456
 Bergmans P., 181, 188, 193, 195
 Berlendis M., 384
 Berlengiero V., 358, 365
 Bernardi C., 278
 Bernardi L., 278

- Bernardi S., 176, 221, 294
Bernini C., 360
Berritto D., 436
Bertani A., 192
Bertani G., 309
Berti A., 99, 450
Bertoldo E., 97, 286, 466, 491, 504
Bertoni L., 309
Bertram C.C., 214
Bertsias G., 333
Bettio S., 450
Bianchi G., 62, 157, 262
Bianco R., 23
Biancone L., 169, 174
Biasi D., 466
Biasi G., 177
Bica P.F., 336
Biggioggero M., 16, 156, 482, 490
Bigi E., 192
Biglia A., 315, 389, 390
Binda V., 44, 332
Bindoli S., 503
Binutti M., 25, 179, 300, 304, 328, 462, 489, 502
Birra D., 207
Bisconti M., 325
Bistoni O., 255
Bistoni O., 34
Bitsadze V., 321
Bixio R., 284
Bizzoca R., 213
Blanco R., 197, 202
Bobbio Pallavicini F., 171, 190, 465, 482
Boffini N., 96
Bogliolo L., 285
Boiardi L., 99
Bollati V., 405, 411
Bombardieri M., 225
Bonazza S., 71, 261
Bond M., 99
Bonetti C., 393
Bonifacio A.F., 123, 255, 379, 413
Boracchi P., 474, 475
Borges J., 281
Borgheresi A., 505
Borghi C., 424
Borrelli R., 80, 306, 397
Bortolotti R., 99
Bortoluzzi A., 38, 100, 257, 274, 333, 338, 346, 406, 408, 410, 425
Bosco E., 402
Bosello S.L., 73, 104, 319, 398, 434, 435, 438, 440, 453, 455, 470, 484, 500
Bosio G., 459
Bossi F., 221
Bottanelli M., 393
Bottini P., 205
Bove T., 489
Bowman S., 369
Bozzalla Cassione E., 315, 389, 390
Bozzao F., 176, 294
Bozzolo E.P., 340, 346, 353, 354, 449
Bradley A., 211
Brandolino F., 285
Brandt-Jürgens J., 187
Braun J., 197
Bravi E., 259, 389
Brazzelli V., 171
Brnabic A., 281
Brucato A.L., 28, 100, 406, 408, 410, 425
Brunelli R., 345
Bruni C., 190, 421, 423, 441
Bruno D., 239, 263, 319, 453, 455
Bruno L., 168
Bucci R., 186
Buccisano F., 458
Bugatti S., 132, 171, 257, 465, 482
Bui L., 12
Bulleri A., 380
Bundy C., 163
Buoli M., 405, 411, 476, 477, 478
Bursi R., 123, 379, 386, 413
- C**
Caccavale R., 259
Cacciapaglia F., 71, 213, 231, 232, 342, 401
Cadar M., 433
Cadoni G., 239
Cadore C., 36
Cafaro G., 34, 123, 147, 154, 165, 226, 231, 255, 342, 379, 386, 413
Caffarelli C., 283
Caffetti M.C., 285
Caggiano C., 365
Caggiano V., 357
Caimmi C., 284
Caissutti D., 352
Calabrese G., 414
Calabrese L.H., 246
Calabresi E., 173, 175
Calandriello L., 73
Caldonazzi F., 364
Calheiros R., 184
Calligaro A., 204, 321
Calvacchi S., 123
Calvisi S., 500
Cameli P., 177, 456
Camellino D., 262, 360
Caminiti M., 473
Caminiti R., 473
Cammelli D., 388
Campanaro F., 287, 288, 443, 445
Campaniello D., 96, 503
Campochiaro C., 69, 77, 96, 99, 353, 438, 448, 451, 500
Cangemi I., 234, 225, 234, 249, 415

- Canofari C., 346, 391, 396
Cantarini L., 86, 88, 170, 172, 253, 270, 280, 301, 357, 358, 359, 361, 365, 371, 372, 375, 395, 418, 421, 423, 456, 461
Cantatore F.P., 54, 71, 186, 242, 257, 271, 275, 282, 297, 305, 403
Canti V., 28, 100, 321, 346, 406, 408, 410, 425
Cantini F., 99, 450
Capacci A., 385
Capacci N., 16
Capassoni M., 423
Capecchi M., 361
Capela S., 83
Capocotta D., 190, 298, 299, 508
Caporali R., 28, 20, 22, 99, 100, 116, 227, 257, 266, 315, 321, 340, 353, 363, 405, 406, 410, 411, 414, 425, 450, 474, 475, 476, 477, 478, 482, 490, 495, 501
Capozzi A., 235, 352
Cappabianca S., 436
Cappelli A., 287, 288, 443, 445
Capra C., 393
Caprioli M., 507
Caramella D., 33
Carbone T., 457
Cardelli C., 472
Cardellini D., 447
Cardinale G., 157
Cardoso A., 268
Cariddi A., 353, 449, 450
Carignola R., 442
Carletto A., 233, 257, 330
Carli L., 173, 175, 494
Carlino G., 186
Carmisciano L., 228
Carnevale G., 309
Carotti M., 159, 230, 251, 252, 273, 290, 505
Carrara G., 20, 80, 100, 229, 236, 274, 338, 346, 406, 408, 410, 425
Carretta R., 176
Carriero A., 16, 113, 237
Carubbi F., 34, 321, 386
Caruso A., 261
Casabella A., 486
Casas N., 281
Casciaro S., 313, 314
Caso F., 86, 88, 278, 357
Cassone G., 16, 99, 237, 302, 450
Castagna F., 231
Castellani C., 161
Castiglioni B., 96
Castrignanò P., 289
Castriotta L., 92
Casu C., 399, 446, 479
Catanoso M.G., 77
Cattalini M., 86, 88, 357
Cattelan F., 431
Cauli A., 5, 225, 234, 249, 257, 335, 415
Cavagna L., 69, 315, 389, 390
Cavalli G., 96
Cavallini C., 226
Cavazzana I., 381, 384, 498
Caviglia G., 80
Caviglia T., 262
Cazzato G., 312
Ceccarelli F., 23, 38, 39, 235, 258, 264, 267, 274, 319, 329, 345, 349, 350
Ceccarelli L., 159, 251, 273
Cecchi I., 310, 331
Cecchin V., 364
Cedola F., 400
Celano A., 516
Celia A.I., 15, 39, 264, 376
Celletti E., 215, 303
Centanaro Di Vittorio C., 279
Centeno M., 83
Cerasuolo P.G., 435, 453, 455
Cerbelli B., 376
Cercone S., 190
Cere A., 355
Cereser L., 167
Ceribelli A., 507
Cerri S., 16, 237, 302
Ceruti P., 384
Cesareo M., 343
Cesaroni P., 290
Chen C.H., 281
Chen Y.-F., 268
Chessa E., 225, 234, 249, 335, 415
Chetta A.A., 439
Chevallard M., 399, 446, 479
Chighizola C.B., 20, 28, 89, 100, 321, 323, 398, 406, 408, 410, 425
Chimenti M.S., 26, 28, 100, 157, 169, 174, 219, 317, 319, 398, 400, 406, 410, 425, 458
Chionne P., 329
Chistolini A., 350
Christen L., 163
Ciancarella C., 264
Ciancio G., 261
Ciarcia L., 358, 365
Ciardi M.R., 488
Ciardo D., 313, 314
Ciccaglione A.R., 329
Ciccarese M., 313
Ciccica F., 157, 188, 190
Ciccò C., 167
Ciccozzi M., 329
Cicci F., 96
Cicetti S., 511
Cici D., 271, 275, 282
Cimaz R., 86, 88, 89, 323, 361, 362, 363, 366, 367
Cimmino A., 312
Cimmino M.A., 243, 274, 360

- Cincinelli G., 474, 475, 476, 477, 478
 Cioffi G., 337
 Cioni P., 65
 Cipolletta E., 162, 276
 Cipollone F., 215, 303
 Cipriani P., 103
 Cipriani S., 255
 Cipriano E., 39, 349, 350
 Coates L.C., 183, 202
 Cocchiara E., 77, 428
 Cocci F., 513
 Codullo V., 315, 389, 390
 Coiro S., 226
 Colaci M., 99
 Coladonato L., 338
 Colafrancesco S., 15, 31, 376, 487
 Colapietro N., 176
 Colasanti T., 264
 Colatutto D., 13, 25, 179, 300, 304, 328, 462, 489, 502
 Colella S., 231, 342
 Coletto L.A., 501
 Colia R., 275
 Colombo D., 254
 Colombo G., 354
 Colucci R., 460
 Cometi L., 421, 423, 441
 Compagno N., 369
 Congia M., 225, 234, 249, 415
 Conigliaro P., 26, 169, 174, 219, 317, 321, 343, 346, 398, 400, 458
 Conti F., 15, 23, 31, 39, 128, 146, 161, 188, 235, 254, 257, 258, 264, 267, 319, 329, 338, 345, 346, 349, 350, 376, 433, 437, 467, 469, 487, 488
 Conticini E., 99, 170, 177, 253, 270, 280, 371, 372, 375, 418, 450, 456, 461
 Conversano F., 313, 314
 Corazza V., 516
 Cordini C., 438
 Cornalba M., 340
 Corrado A., 71, 242, 271, 275, 282, 297, 305
 Cosentino E.R., 424
 Cossetti F., 514
 Cosso C., 243
 Costa L., 157, 278
 Costanzi S., 12, 453
 Costi S., 89
 Cozzi G., 204, 503
 Craviotto C., 262
 Crepaldi G., 28, 100, 406, 408, 410, 425
 Crescentini F., 261
 Crestini M., 513
 Crisafulli E., 439
 Crisafulli F., 45, 83, 100, 332, 348, 406, 408, 410, 425, 471
 Criscuolo L., 374
 Crotti C., 414
 Crudo F., 239
 Cruz-Machado R., 83
 Cumbo E., 474, 475, 476, 477, 478
 Cuomo G., 28, 100, 178, 188, 244, 327, 373, 374, 406, 408, 410, 425, 429, 432, 436
 Curatolo A., 192
 Cutro M.S., 28, 100, 228, 243, 336, 355, 360, 406, 406, 408, 410, 425, 431, 486
 Cuzzola M., 473
 Cybulski A.J., 491
- D**
 D' Alessandro M., 177, 456
 D' Alessandro R., 170, 253, 270, 301, 371, 375, 418
 D' Angelo S., 28, 72, 100, 142, 154, 165, 190, 202, 406, 408, 410, 425, 452, 457, 460, 485
 D' Antonio A., 169, 174, 219, 458
 D' Onofrio F., 275
 Da Ros V., 174
 Dagna L., 77, 86, 88, 96, 99, 154, 165, 190, 340, 353, 354, 357, 438, 448, 449, 450, 451, 500
 Damiano F., 289
 D' Andrea G., 492
 Danzo F., 28, 100, 178, 244, 327, 406, 408, 410, 425, 429
 Dartizio C., 402
 Data V., 442
 De Berardinis A., 273
 De Carolis C., 321, 400
 De Leonardis M.A.F.J., 240
 De Lorenzis E., 71, 73, 239, 434, 435, 438, 440, 470, 500
 De Lorenzo R., 28, 100, 406, 408, 410, 425
 De Luca G., 96, 353, 438, 500
 De Lucia O., 92, 363, 367, 474, 475, 476, 477, 478, 490
 De Marchi G., 13, 328, 416, 502
 De Martino E., 26, 391, 400
 De Nardo D., 221
 de Peyrecave N., 207, 209, 217
 De Pinto M., 428, 430
 De Sandre P., 233, 260
 De Santis G., 430
 De Santis M., 438, 507
 De Stefano L., 171, 390, 465, 482
 De Vanna A., 512
 De Vincenzi G., 224
 De Vita S., 13, 25, 34, 92, 112, 154, 165, 167, 179, 254, 300, 304, 328, 369, 377, 382, 386, 387, 388, 416, 450, 454, 462, 489, 502
 De Vlam K., 181, 193, 195
 Dean A., 429
 Debeni I., 332
 Degiovanni R., 279
 Degli Esposti L., 248
 Dejaco C., 143, 419
 Del Frate G., 25, 300, 304, 416, 462, 489, 502
 Del Galdo F., 72, 429

Del Medico P., 254
Del Papa N., 490, 495
Del Puente A., 53
Del Ross T., 204, 321
Del Sordo G., 28, 100, 406, 408, 410, 425
Delgado Dominguez C.J., 163
Dell'Isola A., 510
Della Casa G., 16, 237, 302
Della Torre E., 96, 354
Delle Sedie A., 173, 175, 188, 190, 380
Delvino P., 390
Deodhar A., 183, 184, 197, 198, 207, 209, 217
Depascale R., 503
Dermitzakis E., 333
Dessi M., 231, 342
Devilliers H., 335
Di Battista J., 276
Di Battista M., 472
Di Carlo M., 156, 159, 162, 222, 230, 251, 252, 273, 290, 291, 316, 505
Di Cicco M., 399, 446, 479
Di Donato E., 259
Di Franco M., 94, 267, 464, 467
Di Loreto C., 382
Di Mario C., 12, 455
Di Matteo A., 162, 274, 276
Di Michele L., 396
Di Noi P., 319
Di Paola M., 313
Di Penta M., 215, 303
Di Scala G., 365
Di Taranto R., 474, 475, 476, 477, 478
Di Tinco R., 309
Diana P., 262
Distler O., 69
Ditto M.C., 80, 259, 279, 306, 346, 397
Dokoupilova E., 197
Dolcini G., 94, 464
Dominici L., 39, 349
Donati Marellò B., 310
Donati V., 14, 33
Doria A., 36, 38, 43, 204, 338, 346, 412, 503
Dörner T., 369
Dorrucchi M., 329
Durigutto P., 221

E

Eder L., 214
Elefante E., 14, 33, 338, 380, 494
Elsalmawy A., 281
Emery P., 72, 183
Emmi G., 38, 86, 88, 99, 346, 357, 365, 395, 450
Epis O.M., 257, 399, 446, 479
Erre G., 16, 231, 237, 342, 401
Errichetti E., 92
Eskitzis A., 333

F

Fabbroni M., 172, 270, 301
Fabiani C., 359, 365, 395
Fabris B., 176, 221, 294
Fabris M., 25, 388
Facioni F., 437
Faggioli P., 254
Falcinelli E., 255
Falsetti P., 170, 253, 270, 280, 371, 372, 375, 418, 461
Fanouriakis A., 333
Farah S., 159, 222, 251, 252, 316, 505
Faravelli L., 516
Farchi F., 329
Farina N., 96, 340, 448
Fasano S., 38
Fassio A., 17, 52, 97, 217, 284, 292, 337, 402, 419, 491, 504
Fautrel B., 240
Favalli E.G., 22, 140, 154, 157, 165, 257, 482, 490, 495
Favaro M., 204, 274, 321
Faverzani S., 439
Fazzi E.M., 332
Fedele A.L., 237, 239, 263, 453, 455
Federico F., 453
Felicetti M., 99, 154, 165, 204, 412, 450, 503
Felten R., 278
Fenu M.A., 342
Ferraccioli G., 257
Ferraioli M., 169, 219
Ferrara G., 89
Ferrara R., 178, 244, 327, 373, 374, 432, 436
Ferrari G., 336, 355
Ferrarini E., 513
Ferrazzi E., 362, 501
Ferrighi E., 393
Ferrigno S., 169, 219, 343
Ferro F., 14, 33, 380, 494
Fieni S., 309
Figliomeni A., 472
Figus F.A., 92
Filippi E., 281
Filippi F., 295
Filippini D.A., 399, 446, 479
Filippini M., 83, 100, 307, 348, 406, 408, 410, 425
Filippou G., 276
Filippucci E., 162, 230, 276
Filocamo G., 89, 366
Finocchi M., 99
Finucci A., 80, 279, 306, 397
Fiocchi M., 254
Fiori G., 421, 423
Fischetti F., 176, 221, 294
Fisher B., 369
Fiunicelli E., 413
Fleischmann R., 240
Florez S., 281
Floris A., 225, 234, 249, 335, 415

- Foddai S.G., 310, 331
 Fonti G.L., 219, 343, 458
 Fonzetti S., 14, 33
 Forcignanò R., 313
 Fornaro M., 186, 232, 342, 389, 401, 403
 Foti R., 99, 157, 188, 254, 257
 Fox R., 369
 Fox T., 184
 Fracassi E., 233
 Frallonardo P., 274
 Franceschini F., 28, 30, 45, 69, 75, 83, 85, 100, 157, 238, 307, 321, 323, 330, 332, 333, 338, 346, 348, 381, 384, 406, 408, 410, 425, 459, 471, 493, 498
 Frassi M., 254, 346, 493
 Fredi M., 38, 83, 100, 321, 323, 333, 338, 348, 381, 384, 406, 408, 410, 425, 493, 498
 Frediani B., 86, 88, 121, 157, 170, 172, 177, 190, 253, 270, 280, 301, 338, 357, 358, 359, 361, 365, 371, 372, 375, 418, 421, 423, 450, 456, 461
 Frigerio D., 154, 165
 Frigerio F., 198
 Fronaro M., 231
 Frontini G., 44
 Fucci V., 163, 197
 Fulvio G., 14, 33, 380, 472
 Furini F., 274
 Fusaro E., 80, 188, 257, 259, 279, 306, 397
 Fusina S., 393
 Fuzzi E., 503
- G**
- Gaffney K., 211
 Gaggiano C., 366, 86, 88
 Gaggiano V., 359
 Gaich C., 240, 268
 Gaillez C., 183
 Gaito S., 310
 Galdiero M.R., 317
 Galeazzi M., 266
 Galetta R., 214
 Galfo G., 157
 Galiero R., 432
 Galizia P., 308
 Galli E., 77, 257
 Galli J., 332
 Galli M., 145, 505
 Galoppi P., 345
 Galozzi P., 412
 Galvani L., 287, 288, 443, 445
 Gamalero L., 89
 Gandolfo S., 13
 Garcia Gonzales E., 338
 Garlaschi G., 243
 Garofalo T., 352
 Garrido Cumbreira M., 163
 Garufi C., 23, 39, 128, 258, 267, 319, 329
 Gasparotto M., 503
 Gasperini C., 308
 Gattamelata A., 15, 31, 99, 467, 487
 Gatti D., 17, 52, 97, 284, 286, 292, 337, 402, 419, 466, 491, 504
 Gattinara M., 89, 367
 Gatto M., 36, 38, 503
 Gaurino F., 178
 Gazzola F., 501
 Gelardi V., 88, 359
 Gellett A.M., 205, 214
 Gelmi M.C., 395
 Genovese M., 240
 Gensler L.S., 197, 207, 209, 217
 Gentileschi S., 170, 172, 253, 270, 301, 359, 365, 371, 375, 418, 421, 423
 Gerardi M.C., 83, 28, 100, 348, 406, 408, 410, 425
 Gerli R., 20, 34, 123, 147, 226, 255, 379, 386, 413
 Gerloni V., 367
 Germanò G., 261
 Gerosa M., 28, 38, 100, 321, 323, 340, 353, 362, 406, 408, 410, 425, 501
 Gerratana E., 292
 Gessi M., 263
 Ghellere F., 330
 Giacomelli E., 364
 Giacomelli R., 34, 51, 86, 88, 357, 386
 Giambini I., 400
 Giani T., 89, 363, 366, 367
 Giannini C., 343
 Giannini S., 504
 Giannotti S., 280
 Giardina F., 15, 467, 487
 Giardino A.M., 190
 Giardullo L., 271, 275
 Giaroni F., 289
 Gigante A., 437, 441
 Gigante L., 73, 434, 435, 438, 440, 453, 455, 470, 484, 500
 Gigante M.R., 12, 263, 385
 Gildoni B., 226
 Gioia C., 94, 464, 467
 Giollo A., 17, 97, 99, 231, 284, 292, 337, 342, 402, 419, 450, 466, 491, 504
 Giordano C., 376
 Giordano S., 259
 Giorgi V., 252
 Giovagnoni A., 159, 273, 290, 505
 Giovannini I., 25, 92, 167, 300, 304, 377, 382, 416, 462, 489, 502
 Giraldi-Smitova K., 176
 Girasole G., 262
 Girelli F., 259
 Girometti R., 167
 Giudizi M.G., 388
 Giuffrè G., 285
 Giuggioli D., 428, 430

Giurdanella F., 240, 268
 Giusti A., 262
 Gjeloshi K., 178, 244, 327, 373, 374, 429, 432, 436
 Gjoni X., 381
 Goegan F., 431
 Goletti D., 403
 Gonnelli S., 283
 Gorla R., 83, 100, 238, 257, 348, 406, 408, 410, 425
 Gossec L., 163, 181, 188, 193, 195, 202
 Gotelli E., 228, 355, 360, 336, 431, 486
 Gottlieb A., 198
 Governato G., 14, 33, 380, 472
 Govoni M., 28, 100, 135, 190, 261, 406, 408, 410, 425, 450
 Grader-Beck T., 369
 Granato T., 161
 Grandaliano G., 455
 Grandis M., 388
 Grassi W., 162, 254, 276
 Grasso E., 508
 Grembale R.D., 154, 165, 190, 254
 Gremese E., 12, 71, 73, 181, 188, 193, 195, 231, 257, 263, 319, 342, 385, 398, 401, 434, 435, 438, 440, 450, 453, 455, 470, 484, 500
 Gresele P., 255
 Grignaschi S., 285, 390
 Grillo A., 176
 Grimaldi A., 313
 Grossi P., 517, 518, 519, 520
 Grosso S., 86, 88
 Guaraldi G., 496
 Guarino F., 244
 Gubbiotti A., 391, 396
 Guerriero S., 395
 Guerrini S., 177, 456
 Guggino G., 157, 188, 254
 Guidelli G.M., 507
 Guiducci S., 28, 100, 105, 122, 406, 408, 410, 425, 441
 Gundogdu O., 72
 Gurbuz S., 281

H

Haemmerle S., 197
 Hall S., 197, 217
 Hands R., 225
 Haroon N., 207, 209, 217
 Hendrickson B., 246
 Hernández-Rodríguez J., 357, 395
 Hoepken B., 207, 209, 217
 Hojnik M., 205
 Holzkaemper T., 268
 Hoxha A., 99, 233, 260, 274
 Hueber W., 369
 Humby F., 225
 Hysa E., 228, 336, 360, 431

I

Iaccarino L., 36, 38, 338, 346, 503
 Iagnocco A., 92, 119
 Iaiani G., 329
 Iannizzotto V., 31
 Iannone F., 28, 50, 71, 86, 100, 186, 188, 190, 213, 232, 254, 257, 312, 338, 358, 365, 389, 395, 403, 406, 408, 410, 425
 Iannuccelli C., 94, 319, 398, 464, 467
 Idolazzi L., 92, 188, 292, 337, 402, 419, 491, 504
 Ienna L., 503
 Ikeda K., 240, 268
 Incorvaia A., 156
 Inês L., 333
 Infantino M., 388
 Ingegnoli F., 227, 405, 411, 474, 475, 476, 477, 478
 Innocenti T., 511
 Insalaco A., 86, 88, 357
 Isailovic N., 507
 Ish-Shalom S., 281
 Italiano N., 36
 Iuliano A., 28, 100, 321, 338, 346, 396, 406, 408, 410, 425
 Izzetti R., 33
 Izzo R., 15, 450, 487

J

Jacobsen S., 333
 Jeka S., 202
 Jia B., 268
 Jiménez A., 200
 Joven-Ibáñez B., 181, 193, 195
 Junge G., 369

K

Kalogiannaki E., 333
 Kameda H., 197
 Kästner P., 187
 Kay J., 207, 209, 217
 Khizroeva J., 321
 Kiltz U., 187
 Kivitz A., 197
 Klersy C., 99
 Korkosz M., 214
 Korotaeva T.V., 181, 193, 195
 Kougkas N., 333
 Kumari P., 200
 Kumke T., 207, 209, 217

L

La Rosa A., 233
 La Torre F., 88
 Lacarpia N., 213
 Lacramioara L., 262
 Laganà A., 279, 397
 Lagunes Galindo I., 246
 Lamacchia V., 357

- Landewé R., 217
 Landi F., 484, 500
 Landolfi G., 20, 80, 96
 Lapadula G., 257
 Laric A.R., 440
 Larosa M., 38, 503
 Lascaro N., 452, 457, 460, 485
 Lazzaroni M.G., 69, 83, 100, 321, 332, 348, 406, 408, 410, 425, 471
 Leage S.L., 205
 Lebwhol M., 198
 Leccese P., 113, 452, 457, 460, 485
 Lee Y., 240
 Lercara A., 355
 Lettieri G., 72
 Lewis M., 225
 Li L., 205
 Licciardi F., 357
 Ligobbi F., 388
 Lim S., 281
 Limongi A.R., 457
 Limonta M., 254
 Lin C.-Y., 214
 Lini D., 45, 83, 100, 321, 348, 406, 408, 410, 425
 Lipsi G., 200
 Lisse J., 240
 Liu-Leage S., 211
 Lo Presti A., 329
 Locaputo A., 262
 Lojacono A., 83, 100, 348, 406, 408, 410, 425
 Lomater C., 28, 100, 254, 257, 406, 408, 410, 425
 Lombardi F.A., 313, 314
 Lombardi S., 393
 Longo A., 235, 352
 Lopalco G., 86, 88, 213, 232, 312, 358, 365, 395
 Lops L., 242, 297, 305
 Lorenzin M., 204, 274, 412, 503
 Lorenzini S., 172
 Lorenzon M., 382
 Lovriha S., 294
 Lubrano Di Scorpaniello E., 4, 157, 244, 327, 436
 Lucchini G., 259
 Lucchino B., 94, 464, 467
 Luchetti M.M., 154, 159, 165
 Luciano N., 507
 Luisetto R., 412
 Lumetti F., 192, 259, 428
 Luo W., 369
 Luppi F., 16, 302
 Luppino A.F., 362
 Lusetti I.L., 430
- M**
 Macchioni P., 261
 Madonna E., 329
 Maggio M.C., 88, 357
 Maggioni S., 492
 Magnani L., 428
 Mahapatra R., 163
 Maioli G., 22, 237
 Maiorano E., 312
 Makatsariya A., 321
 Makr S., 163
 Maksymowych W., 207, 209, 217
 Maldera L., 211
 Manara M., 116, 266, 274
 Mancuso S., 23, 39, 128, 258, 267, 488
 Manetta T., 310
 Manfrè V., 25, 300, 304, 462, 489, 502
 Manfredi A.A., 16, 231, 237, 257, 302, 342, 346, 354, 401, 450
 Manfredi M., 388
 Manganelli V., 235, 352
 Manna R., 86, 88, 357
 Mansueto N., 242, 297, 305
 Manzo A., 465, 482
 Maranini B., 261
 Marano G., 474, 475
 Marasco E., 69, 390
 Marchesoni A., 6, 157, 254
 Marchetta A., 259
 Marcia S., 225
 Marcinnò G., 514
 Marcucci E., 123, 226, 379, 413
 Marelli S., 154, 157, 165, 188
 Marfo K., 198
 Mariette X., 369
 Marin F., 281
 Marini S., 225
 Marino A., 89, 366
 Marotto D., 505
 Marozio L., 310
 Martelli G.A., 452, 457, 485
 Martins P., 83
 Martone A.M., 484, 500
 Maruotti N., 186, 275, 403
 Marvisi C., 428, 430
 Marvisi M., 439
 Marzo C., 358
 Marzo-Ortega H., 200
 Maschio M., 364
 Mascia M.T., 261, 289, 496
 Mascia P., 225
 Maselli F., 325
 Masini F., 178, 244, 327, 373, 374, 429, 432, 436
 Masneri S., 85
 Mastroianni C.M., 488
 Mastromanno L., 15, 31
 Mastropaolo F., 353
 Mathieu A., 415
 Mattioli I., 365
 Matucci-Cerinic M., 28, 100, 105, 188, 389, 406, 408, 410, 421, 423, 425, 441
 Mazzei M.A., 177, 456

Mazzi B.A., 354
McGonagle D.G., 92, 489
McInnes I.B., 198, 246
Mease P.J., 184, 198, 205
Mele A., 275
Melillo N., 275
Melotti G., 364
Melpignano F., 385
Menegatti E., 310
Meng X., 184
Mengoli C., 171
Mengozzi G., 310
Merlini A., 332
Merlini G., 86, 88
Meroni P.L., 321, 323, 367
Messer L., 278
Miceli M.C., 168, 420
Micheletto C., 504
Micheroli R., 211
Migliore A., 280
Milic J., 496
Millotti S., 510
Minoia F., 89
Minorati D., 505
Misasi R., 352
Modina D., 384
Mohammad Reza Beigi D., 433, 469
Moll T., 281
Molteni E., 488
Monica L., 439
Montabone E., 442
Montalbano S., 298, 299
Montecucco C., 22, 99, 171, 229, 236, 257, 285, 315, 323, 389, 390, 450, 465, 482
Monti S., 22, 99, 450
Montin D., 86, 88, 357
Montini F., 71
Moots R., 369
Morelli S., 437
Moretti V., 92
Moroni G., 44, 332
Moroni L., 340, 353, 354, 449
Moruzzi S., 393
Mosca M., 14, 33, 28, 42, 100, 173, 175, 321, 333, 380, 406, 408, 410, 425, 472, 494
Moscato P., 188
Moschetti L., 100, 238, 406, 408, 410, 425, 498
Motta F., 507
Mourabi M., 358, 365
Mozzani F., 259, 439
Muratore F., 77, 99, 450
Muratore M., 313
Murgo A., 274, 474, 475, 476, 477, 478
Muscarà M., 399, 446, 479
Mussi G., 517, 518, 519, 520
Mussini C., 496
Musto A., 453, 455

N

Nacci F., 421, 423
Nagar K., 202
Nalli C., 83, 85, 100, 321, 332, 348, 406, 408, 410, 425, 493
Nannini C., 99, 450
Nash P., 205
Nassab M.H., 211
Natalello G., 73, 434, 435, 438, 440, 470, 484, 500
Natalucci F., 39, 349, 350, 488
Natuzzi D., 213
Navarro Compán V., 163
Nayar S., 31
Negrelli R., 402
Nerviani A., 225
Nesi C., 343
Nicosia A., 253, 280, 371, 375
Nikolopoulos D., 333
Nikoloudaki M., 333
Nivuori M., 28, 100, 406, 408, 410, 425
Nocera F., 439
Noël A.W.R., 195
Noël W., 181, 188, 193
Novelli L., 317, 507
Nurmohamed M.T., 181, 193, 195

O

Obici L., 86, 88, 357
Odhav S., 214
Ogdie A., 214
Oliva G., 508
Olivieri G., 39, 349
Oliviero F., 412
Ometto F., 204
Orefice V., 39, 345
Orpheu G., 310
Orsini F., 474, 475, 476, 477, 478
Orsolini G., 17, 38, 97, 286, 337, 504
Ortolan A., 204, 412, 503
Ossola M.W., 362, 501
Østergaard M., 183
Ostuzzi S., 227, 405, 411

P

Pacchioni L., 430
Pacini G., 355, 421, 423, 431
Pacucci V.A., 39, 258, 346
Padoan R., 99, 503
Padovan M., 28, 100, 321, 406, 408, 410, 425
Padovani F., 517, 518, 519, 520
Padula A.A., 72, 452, 457, 460, 485
Padula M.C., 72, 452, 457, 460, 485
Pafundi P.C., 432
Pagano M.G., 254
Pagano Mariano G., 473
Paglionico A., 12, 484, 500
Palermo A., 192, 289, 342

- Palermo B.L., 231, 236, 342, 465
Palterer B., 388
Paludetti G., 239
Panaro S., 28, 100, 307, 406, 408, 410, 425
Paolino S., 28, 100, 228, 336, 355, 360, 406, 408, 410, 425, 431, 486
Paparo F., 243
Papas A., 369
Parisi S., 80, 209, 259, 274, 279, 306, 346, 397
Park S.Y., 214
Parma A., 333, 494
Paroli M., 259
Parronchi P., 86, 88, 388
Pasqualini R., 393
Passantino L., 438
Passeri G., 504
Pastorelli M., 361
Patané M., 228, 431
Pavo I., 281
Pazzola G., 28, 100, 346, 406, 408, 410, 425
Pecori D., 25
Peghin M., 25
Pegolo E., 382
Pelegrin L., 395
Pellegrino G., 433, 437, 469
Pellet P., 183
Perella C., 200, 202
Peretto G., 353
Perniola S., 263, 385, 484
Peroni C.L., 80, 279, 306
Perra D., 234, 249
Perricone C., 34, 39, 123, 147, 226, 255, 317, 350, 379, 386, 400, 413
Perricone R., 26, 28, 100, 169, 174, 188, 219, 254, 317, 319, 321, 343, 346, 400, 406, 408, 410, 425, 458
Perrone G., 345
Perrone V., 248
Pesce G., 355
Pesci A., 389
Peterlik D., 187
Petito E., 255
Petrić L., 484
Petricca L., 12, 257, 263, 500
Petrulli A., 445
Petrungaro A., 308
Petterle A., 294
Piantoni S., 85
Picchi C., 28, 100, 406, 408, 410, 425
Picciotti P.M., 239
Pierguidi S., 253, 280, 371, 375
Pieropan S., 364
Pieta A., 333
Piga M., 86, 88, 225, 231, 234, 249, 335, 338, 342, 401, 415
Pignataro M.G., 376
Pignatti E., 309
Pilati M., 364
Pileggi R., 192
Pillai S.G., 205
Pingi A., 308
Pinotti E., 178, 244, 327, 373, 374, 432, 436
Pinto L., 83
Pirone C., 39, 329, 345, 350
Pisani G., 329
Pisani P., 313, 314
Pisciotta A., 309
Piselli E., 255
Pistillo F., 233
Pisu M.G., 315
Pitzalis C., 225
Pizzorni C., 228, 336, 355, 431, 486
Poddubnyy D., 163, 197, 200
Pollastri F., 97
Pontikaki I., 362, 366
Pope J., 240, 268
Porter B.O., 197
Pournara E., 200, 202
Pozzi M.R., 422, 492
Praino E., 28, 100, 406, 408, 410, 425
Pretto S., 260
Prevete I., 338, 346
Pricop L., 183, 198
Priora M., 254
Priori R., 15, 31, 34, 99, 267, 376, 386, 467, 487, 488
Prosperini L., 308
Provenzano G., 168, 420
Punzi L., 278
- Q**
Quarta E., 313
Quarta L., 186
Quartuccio L., 13, 25, 34, 92, 99, 112, 167, 179, 300, 304, 328, 377, 386, 387, 388, 398, 416, 450, 454, 462, 489, 502
Quebe A., 240, 268
Quebe-Fehling E.E., 183
- R**
Radice R.P., 457
Radin M., 310, 331
Raffener B., 254, 274
Raffone G., 319
Rahme Z., 333
Ramazzotto F., 100, 406, 408, 410, 425
Ramirez G.A., 340, 346, 353, 354
Ramonda R., 154, 165, 204, 257, 274, 412, 503
Ramoni V., 28, 100, 323, 406, 408, 410, 425
Rana G.D., 177
Ravagnani V., 388
Ravelli A., 77
Recalchi S., 235, 352
Regola F., 75, 85, 100, 406, 408, 410, 425, 459
Reich K.A., 198
Renieri A., 86, 88, 357

- Repa A., 333
Ribaldone D.G., 80
Ribichini F.L., 337
Ricci V., 267, 433, 437, 469, 488
Riccini C., 226
Ricco N., 357, 358, 365
Ricucci I., 34, 123, 379, 413
Richards H.B., 198, 197
Richeldi L., 440
Riechers E., 187
Rigante D., 88, 365, 395
Riitano G., 235, 352
Rindone A., 366
Ripa M., 96
Rissler M., 200, 202
Riva L.C., 492
Riva M., 422, 439, 492
Rizzo N., 424
Rizzoli S., 254
Robiony M., 382
Roccatello D., 310, 331
Romagnoli L., 173, 175
Romano C., 178, 244, 327, 432
Romano M., 89, 366, 367
Roncari B., 254
Rosato E., 437, 441
Rossetti L., 364
Rossi D., 331
Rossi M., 471
Rossi S., 465, 482
Rossini M., 17, 97, 157, 284, 286, 292, 337, 402, 419, 447, 450, 466, 491, 504
Rotondo C., 242, 271, 275, 282, 297, 305
Rotta D., 292, 419
Rotunno L., 303
Rovere-Querini P., 96, 28, 100, 321, 406, 408, 410, 425
Rovina M., 176
Rubini E., 310, 331
Rubortone P., 385
Rudwaleit M., 207, 217
Ruggeri A., 96
Ruscitti P., 86, 88, 357
Russo I., 511
- S**
Sabatini E., 215, 303
Sabuzi F., 174
Sacco S., 300, 304, 416, 462, 502
Saccon F., 36, 38, 503
Safi J., 198
Sainz-De-La-Maza M., 395
Sakellariou G., 92, 229, 231, 236, 342, 401
Sala S., 353
Salaffi F., 66, 156, 159, 222, 230, 251, 252, 257, 273, 274, 276, 290, 291, 316, 505
Salerno S., 457
Sali M., 484
Salis M., 183, 187, 202
Salvarani C., 16, 28, 77, 86, 99, 100, 111, 192, 237, 261, 302, 309, 357, 406, 408, 410, 425, 428, 430, 450, 496
Salvioli S., 224, 510
Salvucci S., 38
Sambataro G., 380, 389
Sandri G., 192, 237, 259, 261
Sangiorgi D., 248
Sanguinetti M., 484
Santacesarea G., 186
Santilli D., 259, 439
Santo L., 28, 100, 186, 190, 406, 408, 410, 425
Santospirito E.V., 460
Sanz Gómez S., 163
Sartini S., 289
Sartorelli S., 77, 353, 448, 449, 451
Sarzi-Puttini P., 80, 252, 254, 257, 505
Sasso F.C., 432
Scanu A., 412
Scarpa R., 3, 278
Scarpato S., 346, 389
Scarpellini P., 96
Schenone C., 336, 355
Schreiber S., 198
Schett G., 202
Schiavi G.M., 447
Schiavon F., 99, 450, 503
Schioppo T., 227, 405, 411
Schito E., 399, 446, 479
Schonsberg A., 364
Schultze-Koops H., 369
Schulz B., 200, 202
Schulze-Koops H., 205
Sciaccia S., 282, 297, 305
Sciannamea M., 349
Sciascia S., 310, 331
Scirè C.A., 20, 80, 92, 100, 150, 229, 236, 274, 276, 338, 346, 406, 408, 410, 425
Scirocco C., 274, 308, 346
Scolari F., 493
Scrivo R., 161, 267
Sebastiani A., 396
Sebastiani G.D., 20, 28, 100, 308, 321, 338, 346, 391, 396, 406, 408, 410, 425
Sebastiani M., 16, 237, 257, 302, 450
Sebba A., 268
Selmi C., 507
Selmi C.F., 154, 165, 188, 246
Selvi E., 270, 456
Semeraro A., 186, 403
Sena G., 174
Serale F., 28, 100, 406, 408, 410, 425
Serena M., 260
Severoni S., 517, 518, 519, 520
Sfikakis P.P., 181, 193, 195
Sfriso P., 503

- Sgheri A., 359
 Shete A., 198
 Sibia J., 278
 Siciliano G., 49
 Sidiropoulos P., 333
 Siebert S., 181, 193, 195
 Signori A., 228
 Signorini V., 494
 Silvagni E., 338, 346
 Simeoni S., 393
 Simoni L., 496
 Sinelli A., 367
 Sinigaglia L., 20, 248, 266
 Smerilli G., 156, 162
 Smith V., 431, 486
 Smolen J.S., 181, 188, 193, 195, 205
 Sodano M., 298, 299
 Sonaglia A., 25, 300, 304, 387, 388, 462, 489, 502
 Song Y., 246
 Sonnati M., 64, 316
 Sopala M., 369
 Sorce A., 354
 Soriano A., 86, 88, 357
 Sorice M., 352
 Sota J., 86, 88, 170, 357, 358, 359, 361, 365, 372, 395, 461
 Speziali M., 264
 Spinella A., 192, 428, 430
 Spinelli F.R., 23, 39, 128, 231, 235, 258, 264, 267, 319, 329, 338, 342, 345, 346, 349, 350, 398, 401, 488
 Sprabery A.T., 214
 Stagnaro C., 494
 Stefanantoni K., 433, 437, 469
 Stefania S., 271, 275, 305
 Steidl L., 445
 Sulli A., 336, 355, 360, 431, 486
- T**
- Tacconelli E., 504
 Tadiotto E., 364
 Taglietti M., 83, 100, 348, 406, 408, 410, 425
 Tahir H., 205
 Talarico R., 472
 Tamborini F., 332
 Tani C., 28, 100, 321, 338, 406, 408, 410, 425, 472, 494
 Tanti G., 12
 Tardella M., 156, 230, 505
 Tardugno M., 178, 244
 Tarsia M., 365
 Tartaglione S., 161
 Tascini C., 25, 489
 Tasin F., 224
 Tassan Din C., 96
 Taylor P., 240, 268
 Tel A., 382
 Temiz Karadag D., 72, 438
- Testa M., 510, 511, 514
 Theander E., 181, 188, 193, 195
 Tinazzi I., 92
 Tincani A., 28, 45, 75, 83, 85, 100, 307, 321, 323, 332, 333, 348, 406, 408, 410, 425, 459, 471
 Tirri E., 190, 254, 298, 299, 508
 Tofani L., 421, 423
 Toluoso B., 12, 263, 385, 455, 484
 Tomai Pitinca M.D., 283
 Tomelleri A., 77, 96, 99, 448, 451
 Tomietto P., 16, 176, 237, 294, 388, 389
 Tonelli R., 496
 Tonello M., 321
 Toniati P., 75, 459
 Tonin P., 393
 Tonolo S., 516, 517, 518, 519, 520
 Tony H.P., 187
 Topini F., 255
 Tortorella C., 308
 Toscano C., 280
 Tosi G.M., 359, 365, 395, 461
 Trentin F., 472
 Treppo E., 25, 99, 300, 304, 387, 388, 454, 462, 489, 502
 Tresoldi M., 96, 500
 Trespidi L., 323, 362, 501
 Trevisan M.T., 393
 Triggianese P., 26, 169, 174, 219, 317, 400, 458
 Trotta A., 275, 282
 Truglia S., 39, 488
 Tufano L., 308
 Turina E.A., 184
 Tutone M., 496
- U**
- Ubiali T., 227, 405, 411
 Ucci F., 264
 Ughi N., 266, 274, 399, 446, 479
 Urso L., 71
- V**
- Vacchi C., 16, 231, 237, 302, 496
 Vadacca M., 319, 398
 Valdarchi C., 329
 Valdi G., 92
 Valent F., 454
 Valesini G., 20, 264
 Van de Laar M.A., 240
 Van De Sande M., 197
 Van Den Bosch F., 183, 246
 Van Der Heijde D., 197, 217
 Van der Horst-Bruinsma I.E., 195
 Van Kuijk A.W., 195
 Vannozzi L., 395
 Vantaggiato E., 292, 419
 Varenna M., 414
 Varisco V., 422, 492

Varone F., 440
Varriano V., 12, 484
Vasile M., 433
Vattemi G., 393, 447
Vecellio M., 507
Vendola A., 219
Venerito V., 16, 213, 232, 237, 257, 312, 403
Ventura C., 290
Verardi L., 71, 73, 434, 435, 438, 440, 470, 500
Verdecchi P., 226
Verduci E., 399, 446, 479
Viapiana O., 17, 86, 88, 97, 231, 254, 284, 286, 337, 342, 357, 401, 447, 466, 491, 504
Villa E., 192
Villanova F., 238
Vinco G., 337
Viora U.G., 517, 518, 519, 520
Vischini G., 12, 453, 455
Vitale A., 86, 88, 172, 357, 358, 359, 365
Vitali S., 33
Vizza C.D., 437
Vojinovic T., 323, 381, 384
Volpe A., 259
Vomero M., 264

W

Weibin B., 198
Wiksten A., 197
Winthrop K., 246
Wlderk A., 174
Workman J., 240
Woznicki J., 369

X

Xodo C., 176
Xoxi B., 465, 482

Y

Yacoub M.R., 354
Yamaoka K., 246
Yang H., 281

Z

Zabotti A., 13, 92
Zabotti A., 154, 165, 167, 377, 382, 502
Zaccaria G., 430
Zagni E., 254
Zambon A., 229
Zampogna G., 243
Zanardini C., 83, 348
Zanatta E., 503
Zancan G., 167
Zanchettin F.E., 512
Zandonella Callegher S., 13, 25, 92, 167, 300, 304, 377, 382, 416, 462, 489, 502
Zanetti A., 20, 80, 92, 100, 229, 236, 274, 338, 346, 406, 408, 410, 422, 425
Zanframundo G., 315, 389, 390
Zangrillo A., 96
Zani R., 493
Zatti S., 83, 100, 323, 348, 406, 408, 410, 425
Zen M., 36, 38, 204, 346, 503
Zhang H., 268
Zhang X., 240, 268
Zielinska A., 200
Zingarelli S., 69, 471
Zivelonghi C., 447
Zoli A., 239, 274
Zuccaro C., 186
Zucchi D., 321, 472, 494
Zucchi F., 414
Zuiani C., 167, 382
Zuliani F., 92